

UNIVERSITE DU QUÉBEC

MÉMOIRE PRÉSENTÉ A
L'UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À TROIS-RIVIERES

COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN CHIMIE

PAR
JOSÉE NAULT

FONCTIONNALISATION DE LA TESTOSTÉRONE EN POSITION 7 α DANS LE
BUT DE SYNTHÉTISER DES DIMÈRES STÉROÏDIENS OESTROGÉNIQUES POUR
LE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN.

MAI 1998

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Ce mémoire a été réalisé
à l'**Université du Québec à Trois-Rivières**
dans le cadre du programme
de maîtrise en chimie
de l'Université du Québec à Montréal
extensionné à l'Université du Québec à Trois-Rivières

REMERCIEMENTS

J'exprime, en premier lieu, une grande reconnaissance envers mon directeur de recherche, Dr Gervais Bérubé, qui a su éveiller en moi cette passion pour la chimie organique et qui m'a permis, par son support académique, technique et moral, de réaliser un projet passionnant pour une cause thérapeutique captivante qu'est le cancer du sein.

Je veux remercier l'Université du Québec à Trois-Rivières, le département de chimie-biologie et tout le personnel technique pour son support littéraire et professionnel qu'ils ont su rendre accessible.

Également à tous mes collègues de laboratoire qui m'ont dédié un peu de leur temps par leur écoute, conseils et encouragements, je voudrais leur confier un remerciement profond.

Et finalement, à ma mère, à qui je voudrais exprimer gratitude et reconnaissance, qui a su, par son exemple et sa confiance, développer en moi ce désir de toujours vouloir aller plus loin et cette soif d'apprendre.

Je veux dédier cet ouvrage et tout ce qu'il implique à ma famille et amis mais avant tout aux femmes qui souffrent aujourd'hui du cancer du sein et qui n'ont comme seul désir de retrouver la santé.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	vi
LISTE DES SPECTRES.....	viii
LISTE DES TABLEAUX.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xi
RÉSUMÉ.....	xiii
CHAPITRE I	
INTRODUCTION.....	1
1.1 Statistiques.....	1
1.2 Facteurs de risque.....	3
1.3 Traitements.....	6
CHAPITRE II	
RÉSULTATS ET DISCUSSIONS.....	17
2.1 Préparation de la position 7α avant la fonctionnalisation.....	17
2.2 Fonctionnalisation en position 7α	20
2.3 Addition de l'acétylure de sodium sur la chaîne iodée.....	25
2.4 Addition d'alkoxyde de sodium sur la chaîne iodée.....	27
2.5 Essai d'aromatisation sur le stéroïde fonctionnalisé en 7α	30
CHAPITRE III	
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	36
3.1 Remarques générales.....	36
3.2 Synthèse du diacétate de 3,5-androstadièn-3,17- β -diol (8).....	39

3.3	Synthèse de l'acétate de 4,6-androstadièn-17 β -ol-3-one (9).....	41
3.4	Synthèse de l'acétate de 7 α -allyl-4-androstèn-17 β -ol-3-one (10) et de 7 α -allyl-4-androstèn-17 β -ol-3-one (15).....	42
3.5	Synthèse de l'acétate de 7 α -allyl-5-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylènecétal (11).....	44
3.6	Synthèse de l'acétate de 7 α -(3-iodopropyl)-5-androstèn-17 β -ol- -3-one 3-éthylènecétal (12) et de l'acétate de 7 α -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17- β -ol-3-one (22).....	45
3.7	Synthèse de 7 α -allyl-5-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylènecétal (13).....	47
3.8	Synthèse de 7 α -(3-méthoxypropyl)-4-androstèn-17 β -ol-3-one (14).....	48
3.9	Synthèse de 7 α -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylènecétal (20), produit intermédiaire de la réaction précédente (3.8).....	49
3.10	Synthèse de 7 α -allyl-4-androstèn-3,17-dione (16).....	50
3.11	Synthèse de 7 α -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione (17).....	51
3.12	Synthèse de 7 α -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione 17-éthylènecétal (18).....	52
3.13	Synthèse de 7 α -allyl-1,3,5(10)-estratrièn-3-ol-17-one 17-éthylènecétal (19).....	53
	CONCLUSION.....	54
	APPENDICE A	
	SPECTRES RMN- ¹ H.....	57
	APPENDICE B	
	SPECTRES RMN- ¹³ C.....	72
	RÉFÉRENCES.....	85

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 Cellules épithéliale : Les principaux facteurs qui contrôlent positivement (+) et négativement (-) la croissance des cellules mammaires.....	5
Figure 1.2 Représentation de la prolifération cellulaire des tumeurs mammaires avec l'oestradiol ou un anti-hormone.....	9
Figure 1.3 Structures de l'oestradiol et des antioestrogènes les plus connus avec leur affinité relative.....	10
Figure 1.4 Dimères stéroïdiens oestrogéniques 1	15
Figure 1.5 Analyse rétrosynthétique des dimères.....	16
Figure 2.1 Préparation du diacétate de 3,5-androstadièn-3,17- β -diol (8)...	17
Figure 2.2 Préparation de l'acétate de 4,6-androstadièn-17 β -ol-3-one (9).....	19
Figure 2.3 Préparation de l'acétate de 7 α -allyl-4-androstèn-17 β -ol-3-one (10).....	20
Figure 2.4 Préparation de l'acétate de 7 α -allyl-5-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylèncétal (11).....	21
Figure 2.5a Préparation de l'acétate de 7 α -(3-iodopropyl)-5-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylèncétal (12).....	22
Figure 2.5b Structure de l'acétate de 7 α -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17 β -ol-3-one (22).....	24
Figure 2.5c Comparaison des signaux reliés aux protons en α de l'iodure dans la molécule protégée 12 et celle déprotégée 22	24
Figure 2.6 Préparation de 7 α -allyl-5-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylèncétal (13) au lieu de 7 α -(4-pentynyl)-5-androstèn-17 β -ol-3-one 3-éthylèncétal (21).....	25

Figure 2.7 Préparation de 7α -(3-méthoxypropyl)-4-androstèn- 17β -ol-3-one (14).....	27
Figure 2.8 Synthèse du produit intermédiaire d'addition du méthoxyde de sodium, le 7α -(3-iodopropyl)-4-androstèn- 17β -ol-3-one 3-éthylènegécétal (20).....	29
Figure 2.9 Préparation de 7α -allyl-4-androstèn- 17β -ol-3-one (15).....	31
Figure 2.10 Préparation de 7α -allyl-4-androstèn-3,17-dione (16).....	31
Figure 2.11 Préparation de 7α -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione (17).....	32
Figure 2.12 Préparation de 7α -allyl-1,4-androstèn-3,17-dione 17-éthylènegécétal (18).....	33
Figure 2.13 Préparation de 7α -allyl-1,3,5(10)-estratrièn-3-ol-17-one 17-éthylènegécétal (19).....	34

LISTE DES SPECTRES

Spectres RMN- ^1H

composé 7.....	58
composé 8.....	59
composé 9.....	60
composé 10.....	61
composé 11.....	62
composé 12.....	63
composé 13.....	64
composé 14.....	65
composé 15.....	66
composé 16.....	67
composé 17.....	68
composé 18.....	69
composé 20.....	70
composé 22.....	71

Spectres RMN- ^{13}C

composé 7.....	73
composé 8.....	74
composé 9.....	75
composé 10.....	76
composé 12.....	77

composé 14.....	78
composé 15.....	79
composé 16.....	80
composé 17.....	81
composé 18.....	82
composé 20.....	83
composé 22.....	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 Cancer du sein vs âge.....2

Tableau 1.2 Facteurs de risque.....3

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Acétate
AcCl	Chlorure d'acétyle
Ac ₂ O	Anhydride acétique
AR	Affinité relative
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH-T	Chloramine-T
d	Doublet
2d	Deux doublets
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone
DMF	N,N-diméthylformamide
EGF	Facteurs de croissance épidermiques
ERE	Élément de réponse de l'oestrogène
g	Gramme
h	Heure
HMPT	Hexaméthylphosphotriamide
IGF	Facteurs de croissance comme l'insuline
IR	Infrarouge
LHRH	Luteinizing hormone releasing hormone
M	Molaire
m	Multiplet
2m	Deux multiplets
MDGF1 et MDGI	Facteurs de croissance spécifiques à la glande mammaire

min	Minute
ml	Millilitre
mmol	Millimole
4-OHTAM	4-hydroxytamoxifène
NBS	N-bromosuccinimide
PCC	Chlorochromate de pyridinium
PF	Point de fusion
ppm	Partie par million
Pyr	Pyridine
RE	Récepteur de l'oestrogène
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RP	Récepteur de la progestérone
s	Singulet
2s	Deux singulets
t	Triplet
2t	Deux triplets
TsOH	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
SM	Spectrométrie de masse
TGF	Facteurs de croissance transformants α et β
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est, chez la femme, le plus répandu de tous les cancers. Son taux d'incidence a été estimé pour 1997 à 30.7% et le taux de mortalité à 18.1%, le deuxième plus important après le cancer du poumon. Les tumeurs mammaires malignes du sein se subdivisent en deux catégories: les tumeurs hormonodépendantes qui prolifèrent en utilisant les hormones, entre autres les oestrogènes, et les tumeurs hormonoindépendantes qui se multiplient sans la présence d'hormones. Le présent mémoire élabore sur le développement de la synthèse d'un nouveau type de molécules. Celles-ci, par leurs similitudes structurales avec l'oestradiol, pourront potentiellement agir pour traiter les cancers du sein hormonodépendants. Ce type de molécule possède une forme dimérique dont chaque unité contient une portion oestrogénique sous forme d'oestradiol. La liaison unissant les deux portions oestrogéniques est composée d'une chaîne alkyle ou éthérée située en position 7α du stéroïde. Nous allons vous présenter la fonctionnalisation en position 7α de la testostérone qui a été réalisée en 3 étapes avec un rendement de 43%. L'iodoboration, en 2 étapes, de ce produit nous a donné l'iodure terminal avec un rendement de 46%. Nous avons utilisé cette molécule pour différents essais dans le but d'une dimérisation qui s'est avérée très difficile. De plus, les étapes de l'aromatisation du cycle A du stéroïde ont été effectuées sur une molécule type. Les projets futurs se concentreront sur le développement de nouveaux protocoles de dimérisation pour synthétiser des dimères stéroïdiens oestrogéniques avec différentes chaînes liantes alkylées ou éthérées.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1.1 Statistiques:

Plus de 5 millions de femmes sont atteintes du cancer du sein dans le monde, il est le plus répandu de tous les cancers chez la femme. Il représente près de 20 % des cancers à l'étendue de la planète (Mauvais-Jarvis et Touraine, 1994). Au Canada, l'incidence du cancer du sein représente presque le tiers (30.7%) des cancers, ce qui représente 18400 nouveaux cas par an chez la femme, et ce taux augmente régulièrement depuis 10 ans. Néanmoins, alors que le taux d'incidence augmente, on peut constater que le taux de mortalité a diminué très légèrement au cours de la dernière décennie, particulièrement depuis 1990. Le dépistage précoce des tumeurs malignes et la prévention ont sûrement un rôle dans cette très légère diminution. Le taux de mortalité dû au cancer du sein au Canada a été estimé, en 1997, à 18.1% ce qui signifie qu'il tue 5100 femmes par an. La probabilité, pour une femme, d'être atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie est de 11.1 %, soit une femme sur neuf, pour une période de vie de la naissance au décès (tabl. 1.1) (Institut National du Cancer du Canada, INCC, 1997).

TABLEAU 1.1 : CANCER DU SEIN VS ÂGE (FRANCE)

INTERVALLE D'ÂGE	PROBABILITÉ DE DÉVELOPPER UN CANCER DU SEIN
<40 ans	0.5 %
40-49 ans	1.6 %
50-59 ans	2.5 %
60-69 ans	3.8 %
70-79 ans	4.4 %
79-décès	7.1 %
Naissance-décès (FRANCE)	12.5 %
Naissance-décès (CANADA)	11.1 %

(Namer, Serin et Ferrero, 1995)

1.2 Facteurs de risque:

Les facteurs de risque, comme le démontre le tableau 1.2 ci-dessous, peuvent être regroupés sous quatre grands thèmes: l'âge, les antécédents familiaux, les risques hormonaux et l'alimentation.

TABLEAU 1.2 : FACTEURS DE RISQUE

Âge
Antécédents familiaux
Maladie bénigne du sein
Premières règles précoces
Ménopause tardive
Absence d'enfant, célibataire
Âge tardif de la première grossesse
Absence d'allaitement
Anomalie de la fonction ovulatoire (progestérone)
Alimentation

(Namer, Serin et Ferrero, 1995)

La probabilité d'être atteinte d'un cancer du sein augmente avec l'âge; elle passe de 0.5% pour la catégorie des moins de 40 ans à 7.1% pour celle de 79 ans et plus (tabl. 1.1).

Les antécédents familiaux révèlent qu'une femme dont la soeur et/ou la mère est atteinte(s) d'un cancer du sein est plus à risque. Le risque relatif est de 1.8 ou 2.5 fois plus élevé lorsque la mère ou la soeur respectivement est atteinte et de 5.6 lorsque les deux, soeur et mère, en sont victimes (Namer, Serin et Ferrero, 1995).

Les risques hormonaux sont reliés au fait que la longueur de la période de développement maximale et de différenciation de la glande mammaire a un effet important sur le taux de développement du cancer du sein. Cette période s'allonge depuis quelques décennies car celle-ci débute aux premières règles, qui sont de plus en plus tôt, et s'arrête au terme de la première grossesse, qui est de plus en plus tardive. Cette période d'instabilité hormonale, de développement et de différenciation étant plus longue, les glandes mammaires sont plus sujet aux risques d'agression d'agents carcinogènes. Plusieurs facteurs contrôlent positivement (+) ou négativement (-) la croissance des cellules mammaires. Nous pouvons voir sur la figure 1.1 l'ensemble de ces facteurs et leur effet positif ou négatif (Houdebine, 1990). Parmi les facteurs positifs, on peut voir que les oestrogènes favorisent le développement des cellules mammaires. Ceux-ci sont souvent mis en cause comme facteur de risque du cancer du sein, parce qu'on retrouve leur récepteur dans de nombreuses cellules tumorales qu'on nomme tumeurs hormonodépendantes. Il est connu que le récepteur des oestrogènes après activation par l'oestradiol dans les cancers hormonodépendants stimule la prolifération cellulaire par un

mécanisme complexe. Ce mécanisme fait intervenir l'induction de facteurs de croissance et une synergie directe avec les facteurs transcriptionnels en régulant l'expression de certains gènes qui semblent jouer un rôle important dans la prolifération du cancer du sein (Gorcia et Rochefort, 1995; Rochefort, 1994). Par contre, comme la figure 1.1 le démontre, ils ne sont pas les seuls facteurs impliqués. Le mécanisme de croissance est complexe et fait entrer en jeu plusieurs éléments.

Finalement l'alimentation forte en graisses aurait une influence sur l'incidence du cancer du sein ce qui expliquerait potentiellement des différences statistiques entre les Américaines et les Japonaises (incidence 5 fois moins élevée pour ces dernières). On constate que les Japonaises rejoignent graduellement le taux des Américaines lorsqu'elles imigrent en Amérique (Mauvais-Jarvis et Touraine, 1994).

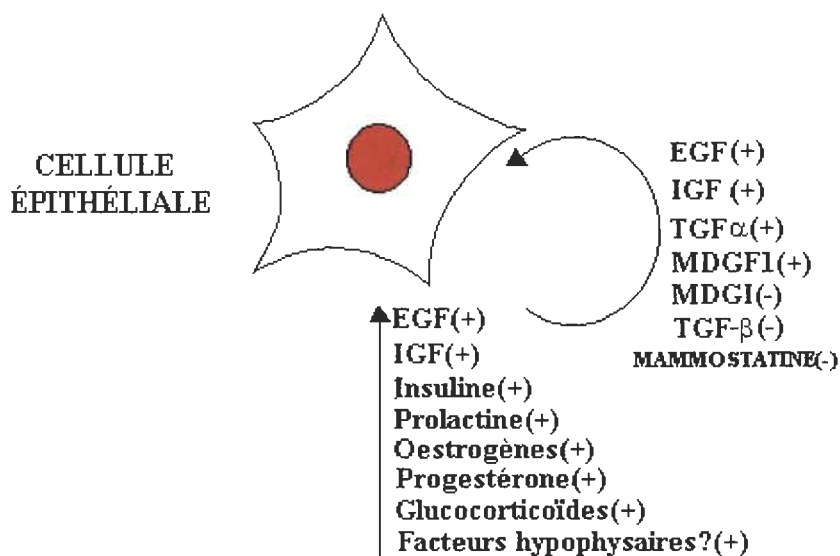


Figure 1.1 : Cellule épithéliale : Les principaux facteurs qui contrôlent positivement (+) ou négativement (-) la croissance des cellules mammaires.

1.3 Traitements :

Les traitements présentement utilisés pour traiter le cancer du sein sont l'exérèse locale de la tumeur, la mastectomie, la chimiothérapie, la radiothérapie et l'hormonothérapie. Les dimères oestrogéniques **1**, sujet du présent mémoire, pourraient potentiellement être efficaces en hormonothérapie (voir figure 1.4, p. 15). Le principe de base de l'hormonothérapie repose sur le fait que certaines tumeurs malignes mammaires utilisent l'oestradiol (4) dans leur croissance ou prolifération (voir figure 1.3, p. 10). Ces tumeurs sont donc hormonodépendantes. L'effet thérapeutique visé par l'hormonothérapie est, à l'inverse de l'effet de la stimulation de l'oestradiol, une privation hormonale oestrogénique qu'on souhaite aussi complète que possible. Cette privation, déjà expérimentée antérieurement par différents essais (par exemple : par l'ovariectomie), peut déclencher une destruction ou une inhibition de croissance des cellules tumorales mammaires. La sensibilité de ces cellules à la privation d'oestradiol dépend de l'existence ou non dans celles-ci de récepteurs des oestrogènes. On peut, depuis le début des années 80 déterminer plus précisément la présence et la quantité des récepteurs dans les cellules cancéreuses du sein. Les récepteurs dosés sont ceux de l'oestradiol (RE) et de la progestérone (RP), ces derniers ayant un rôle important de régulation sur le taux des RE. De 60 à 70% des tumeurs mammaires présentent des RE et la moitié de celles-ci contiennent des RP (Garbay et Durand, 1985). Cette proportion atteint 75% (pour RE+) après l'âge de 70 ans (Feuillade, 1992). Les autres tumeurs, celles ne possédant pas de récepteurs hormonaux RE et RP, sont hormonoindépendantes et sont traitées par une ou plusieurs thérapie(s) énumérée(s) précédemment selon chacun des cas. Il a été démontré

que lorsqu'une population tumorale présente un haut taux de récepteurs des oestrogènes, elle est inhibée dans 92% des cas lorsqu'elle subit une privation oestrogénique; alors que lorsque les récepteurs sont absents ou très peu présents, la réponse est de 8 % (Feuillade, 1992). La privation d'hormones peut s'exécuter de différentes manières: l'ovariectomie chirurgicale, les agonistes de la LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) (équivalent de la castration biochimique), les antioestrogènes partiels ou totaux, les inhibiteurs de la synthèse des stéroïdes (avec l'aminogluthétimide) et d'autres manipulations hormonales (progestatifs, androgène,...). Les antioestrogènes utilisés dans le traitement d'hormonothérapie compétitive, vont par leur analogie structurale avec l'oestradiol (**4**) se fixer au récepteur des oestrogènes (RE) et, par compétition avec l'oestradiol, bloquer la prolifération des cellules tumorales. Cette capacité de se fixer au récepteur des oestrogènes est mesurée par un test d'affinité sur le récepteur (AR). Cette valeur est relative à l'oestradiol qui est de 100%. L'antioestrogène le plus connu et utilisé à ce jour est le tamoxifène (**2**, p. 10) qui possède une affinité relative (AR) de 2.5% (Wakeling, 1987). Lors d'essais *in vivo*, il a été découvert qu'après métabolisme du tamoxifène une des formes de métabolites, le 4-hydroxytamoxifène (4-OHTAM) (**3**, p. 10) avait une affinité 100 fois plus élevée que le tamoxifène lui-même (Borgna, 1994). Le 4-OHTAM possède donc une affinité pour le récepteur 2.5 fois plus élevée que l'oestradiol. Lorsque l'on observe ou compare les affinités relatives (AR) des médicaments, il faut prendre en considération qu'il est connu qu'à partir d'une affinité de 1%, les antioestrogènes peuvent atteindre une concentration suffisante pour produire un effet bénéfique contre les tumeurs hormonodépendantes (Krohn,

Kulikowski et Leclercq, 1989). Le tamoxifène ou ses métabolites entrent en compétition avec l'oestradiol pour se fixer au récepteur des oestrogènes. Le ou les mécanisme(s) d'action lorsque le complexe récepteur-tamoxifène est formé est (sont) très étudié(s). Un des mécanismes d'action antagoniste du tamoxifène (2) se situerait au niveau d'un défaut d'activation de la transcription des gènes. Le complexe récepteur-tamoxifène se fixe sur une séquence de l'ADN (ERE, élément de réponse de l'oestrogène) mais l'activation de la transcription est impossible (Chambon, 1988; McDonnell et al., 1993) (figure 1.2). L'effet du tamoxifène est de type cytostatique, i.e. qu'il ralentit ou arrête la multiplication des cellules tumorales dépendantes de l'oestradiol. Par contre, le tamoxifène n'est pas considéré comme un antioestrogène pur car celui-ci possède des propriétés agonistes et antagonistes simultanément qui se subdivisent par leurs effets bénéfiques ou non-désirables (Mauvais-Jarvis et Touraine, 1994).

EFFETS BÉNÉFIQUES:

- Stabilisation de la densité osseuse
- Effet général bénéfique sur le transport et le métabolisme des lipoprotéines

EFFETS NON-DÉSIRABLES:

- Risque de thrombo-embolie augmenté dû à une modification des facteurs de coagulation (hypercoagulation)
- Cancer de l'endomètre
- Tumeurs hépatiques
- Résistance au traitement

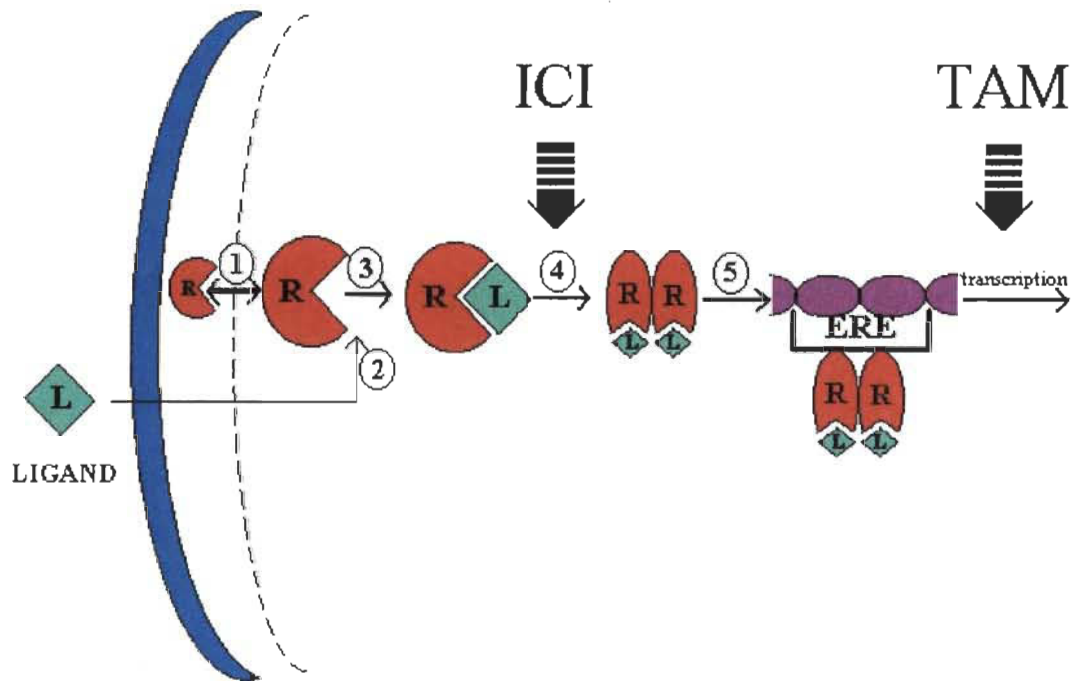
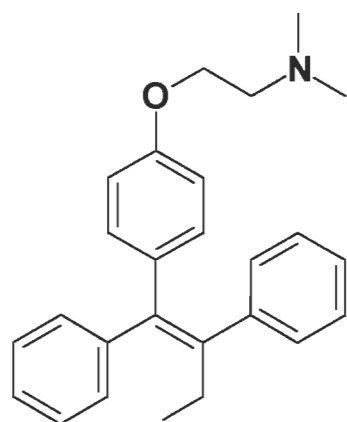
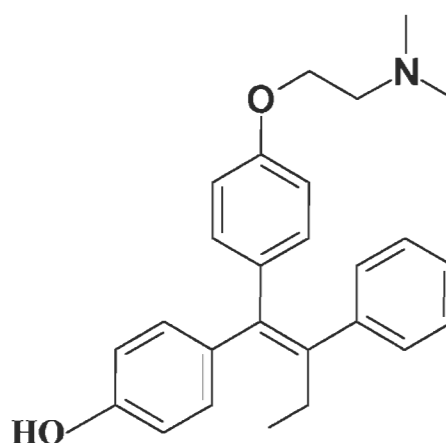


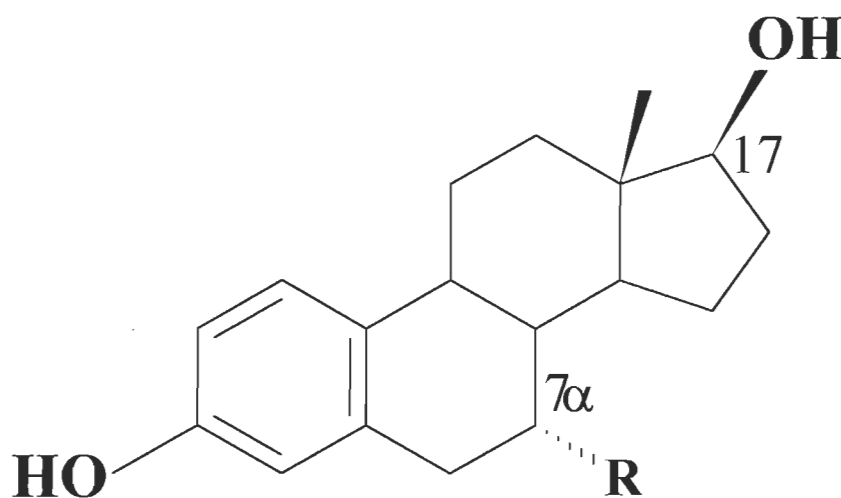
Figure 1.2: Représentation de la prolifération cellulaire des tumeurs mammaires avec l'oestradiol (4) ou un anti-hormone (ICI 164,384 (5) et ICI 182,780 (6)) et TAM (2 et 3)). L : Ligand (oestradiol ou anti-hormone) et R : Récepteur. Les différentes étapes de la prolifération sont : **1.** Le récepteur des oestrogènes est situé dans le cytoplasme lorsque la cellule n'a jamais été en présence d'hormone et dans le noyau dans la situation inverse. On observe aussi du "shuttling" (transport du récepteur du cytoplasme au noyau et l'inverse), qui serait influencé par la présence d'anti-hormone. Les récepteurs se concentreraient dans le noyau en présence du 4-OHTAM (3) et dans le cytoplasme avec ICI 182,780 (Dauvois, White et Parker, 1993). **2.** La diffusion de l'oestradiol dans le cytoplasme ou le noyau. **3.** Complexation de l'hormone avec le récepteur suivie d'une activation du complexe. **4.** Dimérisation du complexe hormone-récepteur pour former un homodimère. **5.** L'homodimère entre en contact avec une séquence spécifique de l'ADN (l'Élément de Réponse de l'oestrogène (ERE)) et la transcription suivra permettant la synthèse de protéine amenant à la prolifération des cellules tumorales. Les flèches noires rayées indiquent le lieu où l'anti-hormone agit pour permettre le blocage de la séquence et ainsi arrêter la prolifération. Les produits ICI empêcheraient la dimérisation des récepteurs et de même le contact avec l'ADN (Fawell et al., 1990) (Il faut noter que certains auteurs attribuent plutôt cette absence de dimérisation à la dégradation des RE (Pink et Jordan, 1996)). Le tamoxifène ou 4-OHTAM induirait la complexation avec l'ERE mais la transcription serait impossible (Fawell et al., 1990).



AR = 2.5%
TAMOXIFÈNE (2)



AR > 100%
4-HYDROXYTAMOXIFÈNE (3)



R = H, OESTRADIOL (4), AR = 100%

R = (CH₂)₁₀CONBuMe, ICI 164,384 (5), AR = 19%

R = (CH₂)₉SO(CH₂)₃CF₂CF₃, ICI 182,780 (6), AR = 82%

Figure 1.3 : Structures de l'oestradiol et des antioestrogènes les plus connus avec leur affinité relative.

Une situation indésirable très importante, en plus des effets secondaires non désirables, au traitement du tamoxifène (2) est la résistance au médicament lors du traitement à long terme. La durée de réponse moyenne (délai avant une rechute) est entre 2 et 3 ans (Feuilhade, 1992). Ce qui amène généralement les patientes vers des thérapies de seconde ligne qui sont plus radicales et mutilantes pour la femme. En 1993, Wakeling a démontré que les cellules tumorales résistantes au tamoxifène n'étaient pas devenues hormonoindépendantes (RE-) comme on l'a cru aux premières observations, mais plutôt qu'il y avait une excroissance d'une sous-population de cellules tumorales qui se servirait du tamoxifène pour proliférer. On constate qu'après traitement et résistance des cellules tumorales au traitement du tamoxifène, les récepteurs des oestrogènes sont toujours présents dans la cellule. Wakeling a aussi démontré que les cellules en état de résistance face au tamoxifène répondent (arrêt de la prolifération) au traitement avec d'autres antioestrogènes (produits ICI 5 et 6) (Wakeling, 1993). Beaucoup de recherches se font encore pour améliorer l'effet bénéfique du tamoxifène et restreindre les effets indésirables. Entre autres, des essais pour administrer le 4-OHTAM (3) localement au niveau du sein atteint par la tumeur maligne ce qui éviterait une circulation générale, les effets systémiques, le passage au foie où il provoque des dommages et permettrait un dosage beaucoup plus faible de médication pour un effet comparable (Mauvais-Jarvis et Touraine, 1994). On se doit de pouvoir offrir aux femmes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant, la possibilité d'être traitées de façon plus douce par l'hormonothérapie qui est, dans les cas où la quantité de RE est importante,

plus efficace que la chimiothérapie (Feuillade, 1992) qu'on peut considérer comme un traitement agressif.

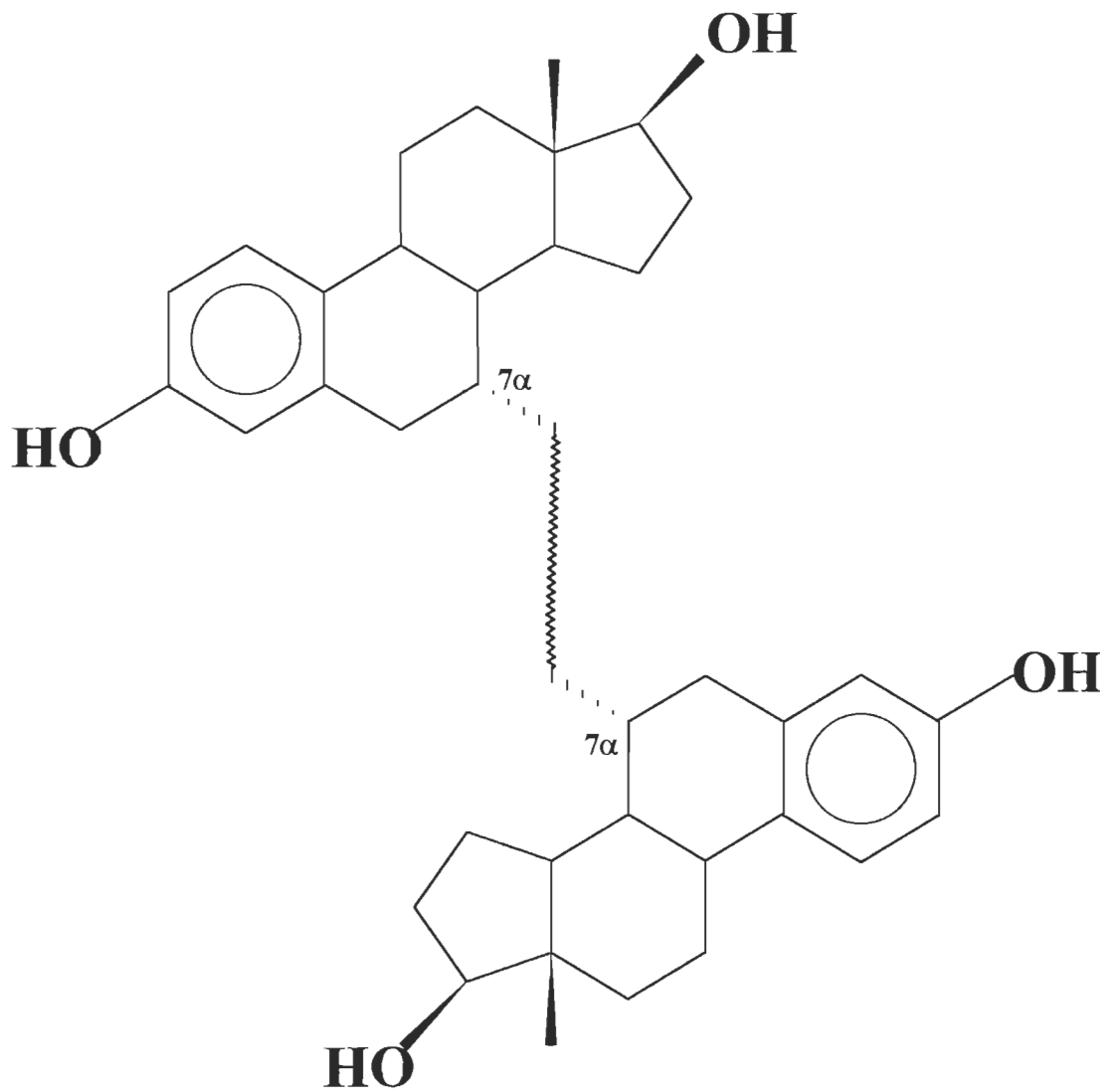
D'autres antioestrogènes sont présentement étudiés, les produits ICI 164,384 (**5**) (17 β -oestradiol-7 α -alkylamide) et ICI 182,780 (**6**) (17 β -oestradiol-7 α -alkylsulphonylamide). Les produits ICI sont des analogues structuraux de l'oestradiol (**4**) possédant un groupe fonctionnel en position 7 α sur le cycle B du noyau stéroïde (figure 1.3). Ces produits sont considérés comme des antioestrogènes purs i.e. qu'on ne leur connaît aucun effet agoniste jusqu'à maintenant. Ils sont le sujet de plusieurs recherches dont l'une qui leur attribue une puissance de 1.5 à 5.5 fois plus élevée que le 4-OHTAM (**3**) pour inhiber la prolifération cellulaire des cellules tumorales RE+ (essai comparatif sur des cellules humaines de type MCF-7, LCC2, LY2, MDA-MB-231 et HBL100) (Cupis et al., 1995). Les antioestrogènes ICI 164,384 et ICI 182,780 ont une affinité relative (AR) de 19% et 82% respectivement (Wakeling, Dukes et Bowler, 1991). Des deux produits, le ICI 182,780 semble le plus efficace pour contrer la prolifération des cellules cancéreuses du sein. Des essais cliniques sont en cours et les résultats préliminaires ne révèlent aucun effet secondaire sérieux, sensibilité générale ou effet agoniste *in vivo* (Cupis et al., 1995). *In vivo* et *in vitro*, le ICI 182,780 se révèle plus puissant que le ICI 164,384 pour contrer la prolifération; l'affinité relative (AR) du ICI 182,780 est d'ailleurs quatre fois plus élevée. En plus, le ICI 182,780 inhibe la prolifération cellulaire tumorale pour les tumeurs hormonodépendantes qui sont résistantes au tamoxifène (cellules MCF-7) (Cupis et al., 1995). Si les tests cliniques se révèlent satisfaisants, il pourrait donc éventuellement être utilisé pour des traitements

d'hormonothérapie et en seconde ligne pour les tumeurs résistantes au tamoxifène (**2**). Par contre, des difficultés d'administration de ce médicament sont constatées. Il ne peut pas être administré oralement ce qui lui confère des inconvénients d'utilisation qui nécessiteront lors de son administration un support professionnel.

Les observations précédentes démontrent bien la nécessité de développer de nouveaux produits permettant aux femmes atteintes d'une tumeur maligne hormonodépendante de profiter d'un traitement doux, adéquat, spécifique et non destructeur pour les organes non atteints par le cancer du sein. Nous avons choisi de développer la synthèse de dimères **1** (figure 1.4) qui contiendront deux portions oestradiol liées entre elles par une chaîne carbonée ou étherée. Le choix de la position 7α pour associer les deux portions oestradiol est très importante. Cette position 7α permettra de conserver une bonne affinité relative sur le récepteur des oestrogènes qui est une condition essentielle pour l'efficacité d'un médicament antioestrogénique (Wakeling et Bowler, 1987 et 1988; Jordan, 1994). Une particularité de notre molécule est sa forme dimérique; elle possède deux têtes oestradiol qui pourront chacune potentiellement fixer un récepteur hormonal. Une étude a déjà été faite avec d'autres types de dimères dont les deux portions oestrogéniques (hexestroles) sont liées par des chaînes de carbones ou d'éthylèneglycol de différentes longueurs. Les affinités relatives de ces produits se situent entre 1 et 7% et sous certaines conditions, la liaison des deux portions oestrogéniques a été observée (Bergmann et al., 1994). Nos dimères **1**, par leur analogie structurale devraient donc obtenir d'une part une bonne affinité relative pour le récepteur des oestrogènes et aussi la possibilité

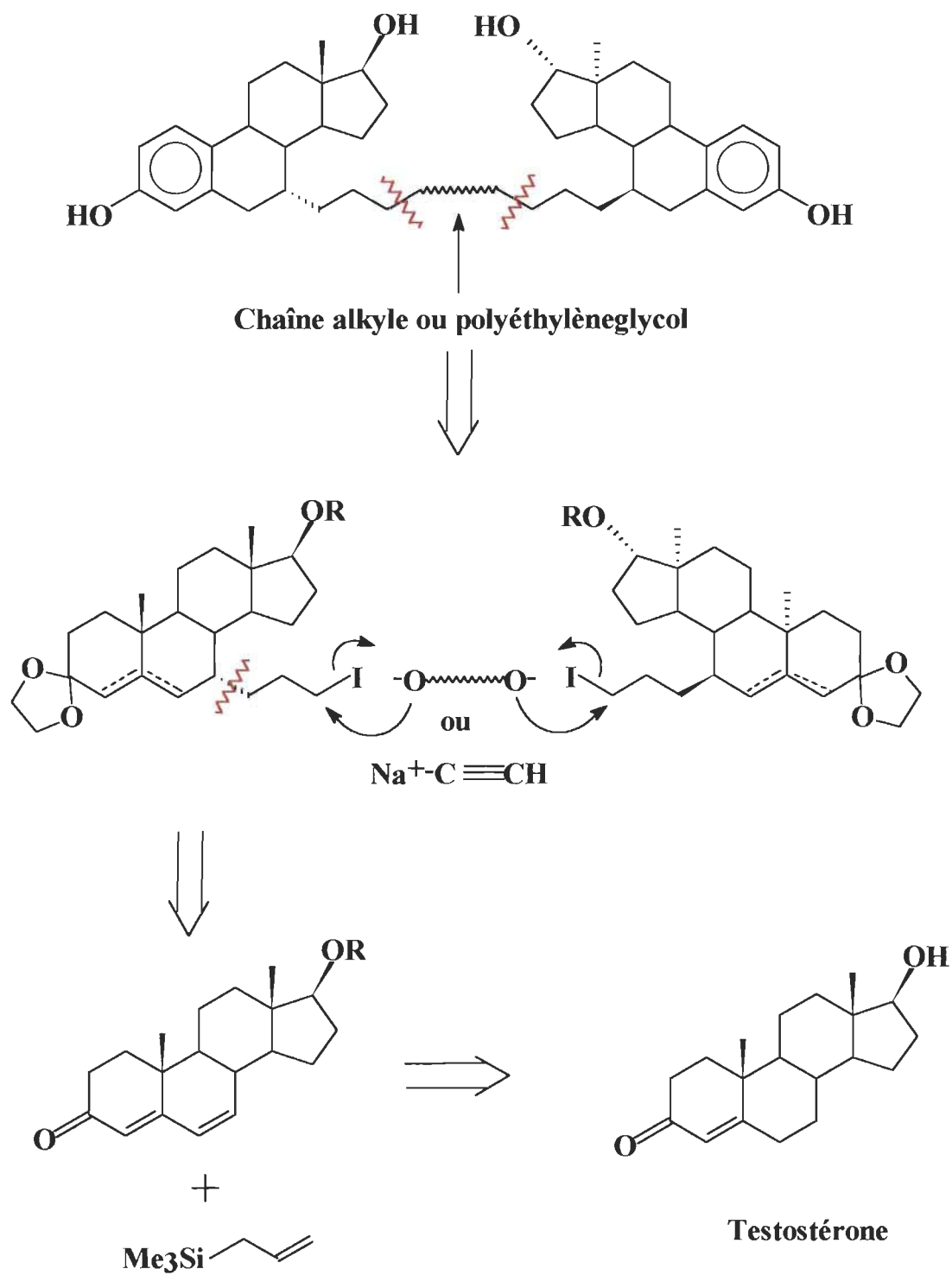
de fixer deux récepteurs. Le but thérapeutique souhaité de nos dimères **1** est de type cytostatique.

Le présent mémoire présentera les progrès réalisés pour la synthèse de dimères oestrogéniques **1**. L'ensemble du projet de synthèse vous est présenté à la figure 1.5 sous forme de rétrosynthèse ayant comme produit de départ la testostérone. Les étapes du projet de synthèse effectuées dans ce mémoire sont la fonctionnalisation de la testostérone en 7α en iodoalkane terminal, des essais types de substitution nucléophile de l'iodure avec un monoalkoxyde de sodium et la mise au point des étapes d'aromatisation. Le deuxième chapitre du mémoire sera consacré à la présentation des résultats et discussions des différentes étapes de synthèse. Le troisième chapitre élaborera les protocoles de synthèse et analyses spectrales et finalement la dernière partie discutera des conclusions tirées de tous ces travaux et des perspectives d'avenir.



~~~~~ = Chaîne alkyle ou polyéthylèneglycol

**Figure 1.4:** Dimères stéroïdiens oestrogéniques 1.



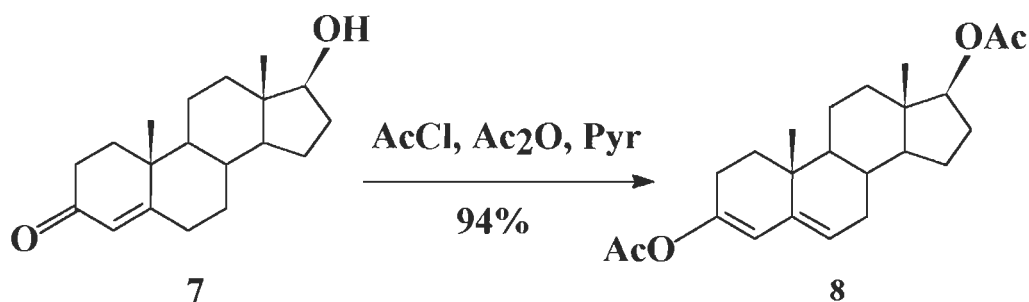
**Figure 1.5:** Analyse rétrosynthétique des dimères.

## CHAPITRE II

### RÉSULTATS ET DISCUSSION

#### 2.1 Préparation de la position 7 $\alpha$ avant la fonctionnalisation:

La préparation de la position 7 $\alpha$  se fait en deux étapes pour obtenir l'acétate de 4,6-androstadièn-17 $\beta$ -ol-3-one (9). La première étape de la synthèse effectue la formation d'un diacétate 8 (figure 2.1). Sous l'action du chlorure d'acétyle et de la pyridine dans l'anhydride acétique, la testostérone (7) fut transformée en diacétate de 3,5-androstadièn-3,17 $\beta$ -diol. (Bucourt et al., 1978). Le rendement de cette étape de synthèse est de 94%.

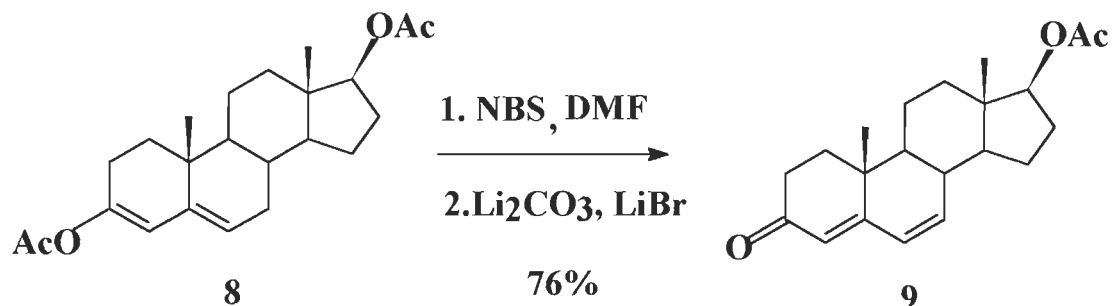


**Figure 2.1:** Préparation du diacétate de 3,5-androstadièn-3,17 $\beta$ -diol (8).

Les spectres RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$  confirment la structure. Sur le RMN- $^1\text{H}$  on voit apparaître, comparativement au spectre de la testostérone (7), deux singulets correspondant aux deux groupements méthyles des acétates à 2.04 et 2.13 ppm. On voit aussi un nouveau triplet à 5.39 ppm correspondant au proton oléfinique en position 6 de même que le déplacement du triplet relié au proton en position 17, de 3.64 à 4.61 ppm, dont l'environnement passe d'un alcool à un acétate. Le spectre RMN- $^{13}\text{C}$  démontre la disparition du pic à 199.6 ppm, relié au carbone de la cétone en C-3, pour faire place au carbone portant l'acétate à 147.1 ppm. Plusieurs nouveaux types de carbones peuvent être observés dont ceux des carbonyles des esters à 169.3 et 171.2 ppm. On voit aussi le déplacement de la position du carbone en C-17 de 81.5 à 82.7 ppm et du carbone C-5 de 171.4 à 139.5 ppm.

La deuxième étape comprend deux réactions. La première réaction met en contact le diacétate **8** avec la N-bromosuccinimide (NBS) dans le diméthylformamide (DMF) et la seconde permet, en présence du carbonate et du bromure de lithium, de transformer le bromure, obtenu à la première réaction, en acétate de 4,6-androstadièn-17 $\beta$ -ol-3-one (**9**) (figure 2.2) (Bucourt et al., 1978). Le rendement de cette deuxième étape est de 76%.



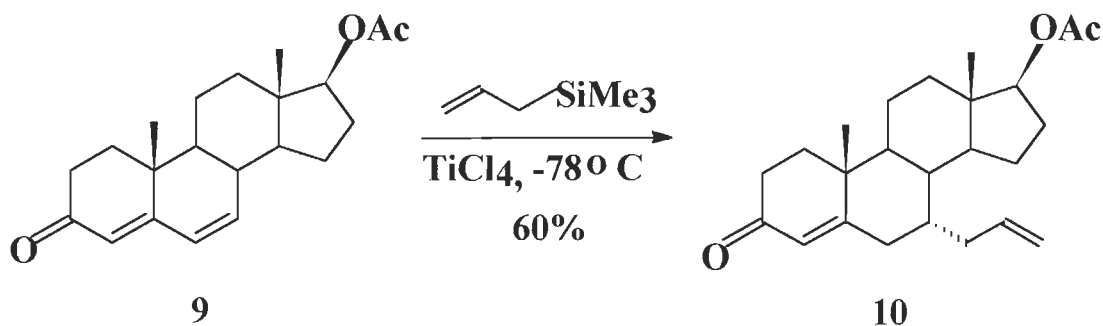


**Figure 2.2:** Préparation de l'acétate de 4,6-androstadièn-17 $\beta$ -ol-3-one (9) .

Le RMN-<sup>1</sup>H démontre la disparition du singulet à 2.13 ppm du groupement méthyle de l'acétate en position 3 et l'apparition du multiplet à 6.11 ppm correspondant aux deux protons oléfiniques en position 6 et 7. Le RMN-<sup>13</sup>C confirme la structure par l'apparition du pic relatif à la cétone en C-3 à 199.3 ppm et la disparition de celui de l'ester de l'acétate à 169.3 ppm. On observe aussi une modification de la position des pics pour les carbones oléfiniques 4 et 5 qui passent respectivement de 116.9 à 128.2 ppm et de 139.5 à 163.3 ppm. Cette dernière observation confirme bien la formation de la diènone (9).

## 2.2 Fonctionnalisation en position 7 $\alpha$ :

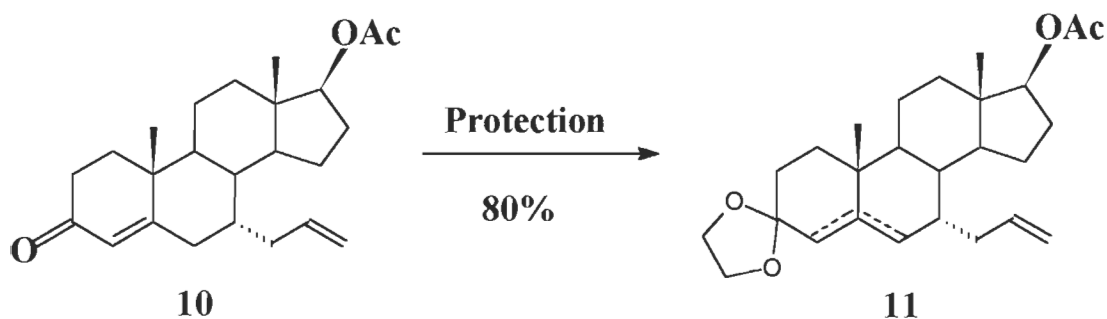
La fonctionnalisation de la position 7 $\alpha$  se réalise en trois étapes pour obtenir l'acétate de 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**12**). Initialement, la chaîne allyle est ajoutée en 7 $\alpha$ , par traitement de la diènone **9**, en présence de pyridine, avec l'allyltriméthylsilane et du tétrachlorure de titane dans le dichlorométhane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Nickisch et Laurent, 1987; Nickisch et Laurent, 1988; Blumenkopf et Heathcock, 1983; Pardo, Zahra et Santelli, 1979) pour obtenir l'acétate de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**10**) (figure 2.3). Le rendement de cette étape est de 60%.



**Figure 2.3:** Préparation de l'acétate de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**10**).

L'ajout de la chaîne allyle se voit très bien par les RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$ . On remarque par RMN- $^1\text{H}$  la présence de deux doublets à 5.00 et 5.02 ppm et d'un multiplet à 5.65 ppm correspondant aux trois nouveaux protons oléfiniques sur la chaîne en  $7\alpha$ . Ces signaux remplacent le multiplet situé à 6.11 ppm associé aux protons oléfiniques C-6 et C-7 présents dans le produit de départ. Le RMN- $^{13}\text{C}$  appuie les observations du RMN- $^1\text{H}$  par l'observation de la disparition à 123.2 et 139.9 ppm des carbones en position 6 et 7 pour être remplacés par ceux sur la chaîne allyle à 116.6 et 136.6 ppm.

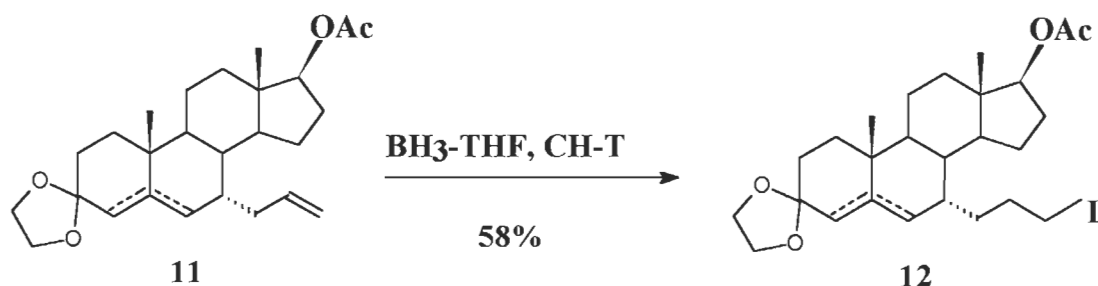
La seconde réaction est la protection de la cétone (**10**) pour éviter la réduction de celle-ci lors de l'hydroboration qui suivra. La protection a été faite avec l'éthylèneglycol dans le benzène en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique (TsOH) pour obtenir l'acétate de  $7\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**11**) (figure 2.4) (Gentles et al., 1958; Wieland et Anner, 1967). La réaction de protection a été réussie avec un rendement de 80%.



**Figure 2.4:** Préparation de l'acétate de  $7\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**11**).

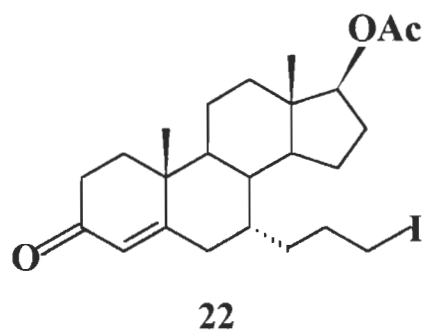
Les pointillés sur les cycles A et B (figure 2.4) signifient que le produit de protection **11** obtenu est un mélange de molécules ayant une liaison double dans le noyau A ou dans le noyau B. Les spectres RMN- $^1\text{H}$  révèlent bien cette dualité par le dédoublement de chaque pic influencé par cette différence de structure. La proportion évaluée avec le spectre RMN- $^1\text{H}$  est d'environ 1:2 (A:B). Il est assez surprenant d'observer que la position de la liaison double dans le cycle A ou B influence le déplacement chimique des deux groupements méthyles en position 18 et 19. Deux singulets, mélange de régioisomères, pour chaque méthyle sont observés à 0.80 et 0.81 ppm (C-18) et 1.03 et 1.05 ppm (C-19). Les quatre protons de la protection sont observés sous forme de multiplet entre 3.86 et 4.01 ppm.

La troisième réaction est l'iodoboration du cétal **11** qui débute par une hydroboration de la chaîne allyle, avec le borane  $\text{BH}_3\text{-THF}$ , suivie d'une iodation avec la chloramine-T (CH-T) et l'iodure de sodium pour donner l'acétate 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegétal (**12**) (figure 2.5a) (Kabalka et Gooch, 1980; Kabalka et al., 1981; Kabalka et Gooch, 1981). Le rendement obtenu pour cette réaction est de 58%.

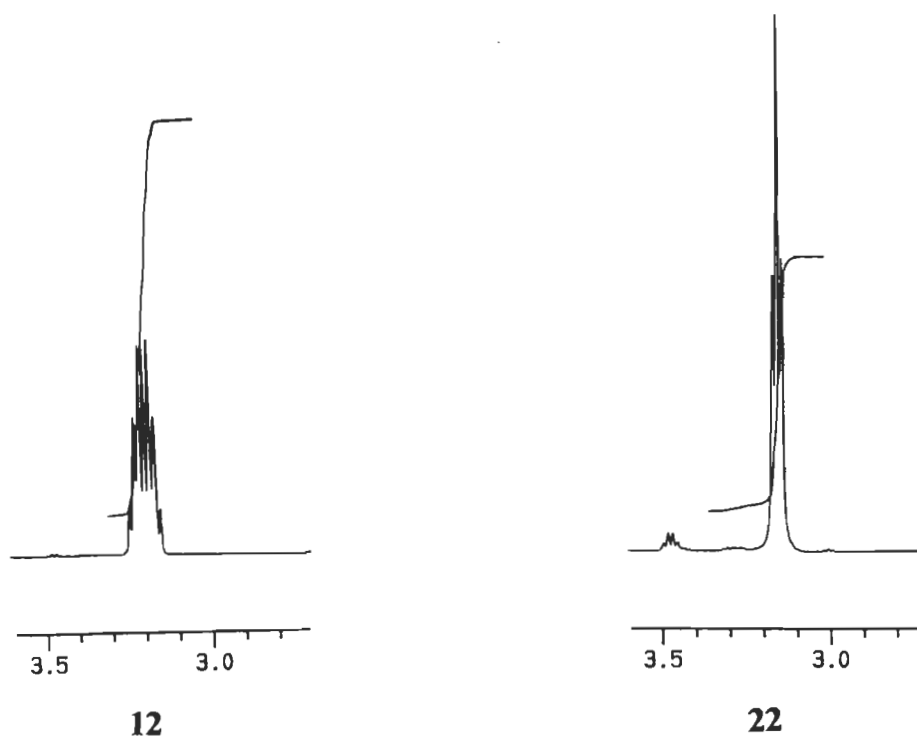


**Figure 2.5a:** Préparation de l'acétate de 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegétal (**12**) .

Pour l'identification du composé **12** nous avons réussi à séparer le régioisomère B à l'état pur (notez que les réactions subséquentes sont faites avec le mélange des deux oléfines). Nous voyons par les spectres RMN- $^1\text{H}$  disparaître les protons oléfiniques de la chaîne en  $7\alpha$ , respectivement à 5.00 ppm et 5.77 ppm pour faire place au multiplet des deux protons voisins de l'iode à 3.20 ppm. Initialement, on s'attendait à voir le méthylène porteur de l'iode sous forme de triplet. Toutefois, on observe un multiplet. Nous croyons qu'il subvient une interaction électrostatique entre la liaison double du cycle B et l'iode. Cette interaction limite la rotation libre de la chaîne et les protons voisins de l'iode sont non-équivalents d'où la complexité du signal. Afin de confirmer cette hypothèse nous avons déprotégé le cétal avec HCl 10% aqueux pour former la cétone **22** (figure 2.5b). Dans ce cas, l'alcène se retrouve dans le cycle A et l'interaction électronique n'est plus possible et on observe les protons voisins de l'iode sous forme maintenant de triplet (figure 2.5c). Il est aussi très intéressant de remarquer sur le spectre RMN- $^1\text{H}$  du cétal **12** la présence d'un système AB avec une constante de couplage de 13.9 Hz séparé d'environ 0.5 ppm à 2.09 et à 2.58 ppm correspondant aux deux protons en position 4. Ces deux doublets suggèrent que chaque proton possède un environnement chimique assez différent l'un de l'autre malgré leur position sur le même carbone ( $\text{H}_{\text{axial}}$  et  $\text{H}_{\text{équatorial}}$ ). En RMN- $^{13}\text{C}$ , le méthylène porteur de l'iode se situe à 7.5 ppm pour **12** et à 6.8 ppm pour **22**. La position exacte en trois dimensions de la chaîne iodée pourrait éventuellement être confirmée par analyse cristallographique à rayon X.



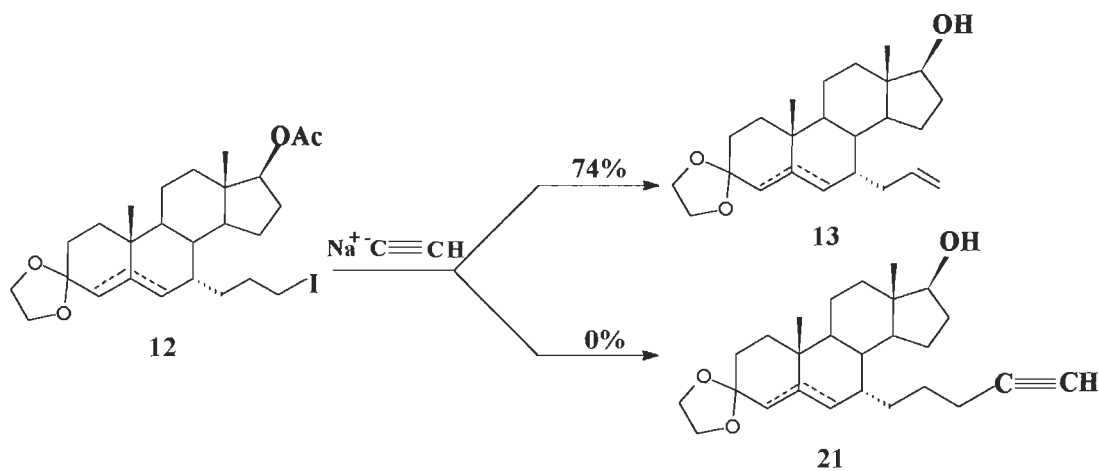
**Figure 2.5b:** Structure de l'acétate de 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**22**).



**Figure 2.5c:** Comparaison des signaux reliés aux protons en  $\alpha$  de l'iodure dans la molécule protégée **12** et celle déprotégée **22**.

### 2.3 Addition de l'acétylure de sodium sur la chaîne iodée :

Cette étape consiste à mettre l'iodure **12** en contact avec l'acétylure de sodium dans un mélange de N,N-diméthylformamide et de xylène (figure 2.6) (Raphael, 1955; Rutledge, 1959; Rutledge, 1968; Viehe, 1969; Brandsma, 1988; Bernadou, Mesnard et Miginiac, 1979). La réaction est instantanée mais le produit majoritaire obtenu n'est pas celui escompté **21**, mais plutôt, le produit d'élimination **13**. L'acétylure de sodium ayant été utilisé en excès et compte tenu de l'hypothèse de disposition dans l'espace de la chaîne iodée, l'élimination est survenue au lieu de la substitution. Le produit obtenu est donc le 7 $\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**13**). Le rendement de cette réaction pour l'obtention de la chaîne allyle est de 74%.



**Figure 2.6:** Préparation de 7 $\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**13**) au lieu de 7 $\alpha$ -(4-pentynyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**21**).

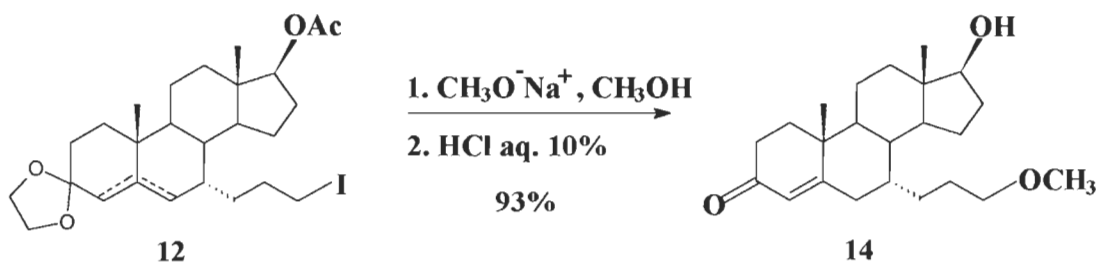
Le spectre RMN- $^1\text{H}$  a permis d'identifier le produit obtenu par l'observation de l'apparition des protons oléfiniques à 5.00 et 5.69 ppm sous forme de deux doublets et un multiplet et de l'absence de proton acétylénique. L'absence de la liaison acétylénique ( $2140\text{-}2100\text{ cm}^{-1}$ ) a aussi été observée sur le spectre IR.

Cette addition de l'acétylure nous aurait permis de faire un couplage oxydant de **21** avec le CuCl et  $\text{O}_2$  pour obtenir un dimère ayant deux alcynes cumulées dans sa chaîne liante (Eglinton et McCrae, 1963; Eglinton et Galbraith, 1959; Hay, 1962; Sevin, Chodkiewicz et Cadiot, 1974; Sladkov et Kudryavtsev, 1963). Les alcynes auraient été saturés par hydrogénation catalytique pour donner une chaîne intermédiaire saturée de 10 carbones. D'autres essais d'addition d'anions alcynyles sur la chaîne en  $7\alpha$  seront faits éventuellement avec l'acétylure de sodium dans HMPT (hexaméthylphosphotriamide) (Brandsma 1988) et l'acétylure triméthylsilane de lithium ( $(\text{CH}_3)_3\text{SiC} \equiv \text{CLi}$ ) (Corey et Kirst, 1968; Corey, Kirst et Katzenellenbogen, 1970; Ireland, Dawson et Lipinski, 1970; Holmes et al, 1979; Holmes et Jones, 1980; Back, Proudfoot et Djerassi, 1986).



## 2.4 Addition d'alkoxyde de sodium sur la chaîne iodée :

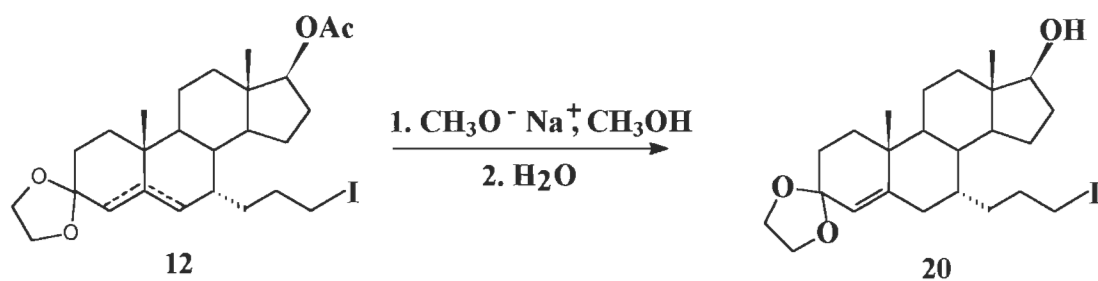
Nous projetons d'effectuer la synthèse des dimères ayant une chaîne intermédiaire étherée par l'addition d'un dialkoxyde sur deux iodures **12**. Avant d'effectuer les essais avec un dialkoxyde nous avons tout d'abord étudié l'ensemble du comportement de ce type de réaction avec un monoalkoxyde de sodium et un iodure stéroïdien **12**. Cet essai nous a permis de vérifier si l'addition de l'alkoxyde sur la chaîne iodée est possible et dans quelles conditions elle doit être faite. Les molécules de départ pour l'addition du monoalkoxyde sont l'iodoalcane **12** et le méthoxyde de sodium. Nous prévoyons, à ce moment-là, que le stéroïde **12** porteur d'un acétate en position 17 sera simultanément déprotégé. Ainsi le dérivé **12**, dissous dans le méthanol sec, fut traité avec un excès de méthoxyde de sodium à reflux pendant 12 h. Le mélange réactionnel est ensuite traité avec une solution de HCl 10% aq. pour effectuer la déprotection en C-3 et générer le 7 $\alpha$ -(3-méthoxypropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (figure 2.7). Le rendement de cette réaction d'addition et de déprotection est de 93%.



**Figure 2.7:**Préparation de 7 $\alpha$ -(3-méthoxypropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**14**).

Le RMN- $^1\text{H}$  révèle bien la disparition des protons voisins de l'iodure situés à 3.20 ppm pour voir apparaître ceux de chaque côté de l'éther à 3.31 ppm ( $-\text{CH}_3$ ) et 3.34 ppm ( $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ) sous forme de singulet et de multiplet respectivement. On voit aussi disparaître les protons de la fonction cétaie en C-3 à 3.93 ppm et ceux du méthyle de l'acétate en C-17 à 2.04 ppm. Le RMN- $^{13}\text{C}$  confirme bien la transformation en C-3 par la présence du carbone de l'énone à 199.1 ppm et les deux types de carbone de chaque côté de l'éther à 58.4 ppm ( $-\text{O-CH}_3$ ) et à 72.6 ppm ( $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ). On peut aussi observer l'isomérisation complète de la liaison double dans le cycle A (5.73, 4-CH, singulet), i.e. conjuguée avec le carbonyle en C-3.

La molécule intermédiaire de déprotection de l'acétate en position 17, le 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**20**) (figure 2.8), a été isolée et identifiée. On peut voir sur le RMN- $^1\text{H}$  la disparition des protons de l'acétate et le déplacement du signal du proton en position 17 de 4.63 à 3.65 ppm dont l'environnement passe d'un acétate à un alcool. Le RMN- $^{13}\text{C}$  confirme aussi cette structure par la disparition du signal du carbonyle de l'acétate à 171.1 ppm. Cette déprotection sélective sera aussi effectuée lors de la réaction d'un iodure avec un dialcoxyde pour former les dimères.

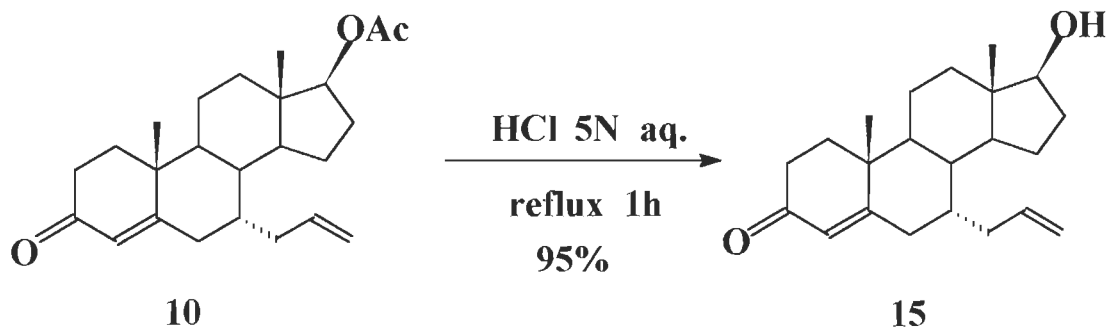


**Figure 2.8:** Synthèse du produit intermédiaire d'addition du méthoxyde de sodium, le 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènecétal (**20**).

## 2.5 Essai d'aromatisation sur le stéroïde fonctionnalisé en $7\alpha$ :

La prochaine section de ce chapitre comporte la description de l'aromatisation de l'acétate de  $7\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**10**). Les dimères oestrogéniques (**1**) étant aromatiques dans leur noyau A, il faut donc planifier l'incorporation de cette fonction au cours de la synthèse. Nous avons prévue l'aromatisation du noyau A lorsque le stéroïde est fonctionnalisé avec la chaîne allyle en  $7\alpha$ . Tout d'abord nous avons mis au point les réactions d'aromatisation par la synthèse de l'oestradiol à partir de la testostérone (**7**). Comme la littérature traite des mêmes réactions que nous avons utilisées, pour synthétiser l'oestradiol et que les rendements obtenus sont comparables, nous ne présenterons pas ces résultats dans le présent mémoire; nous allons plutôt vous faire connaître les détails de l'essai de l'aromatisation de l'acétate de  $7\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**10**).

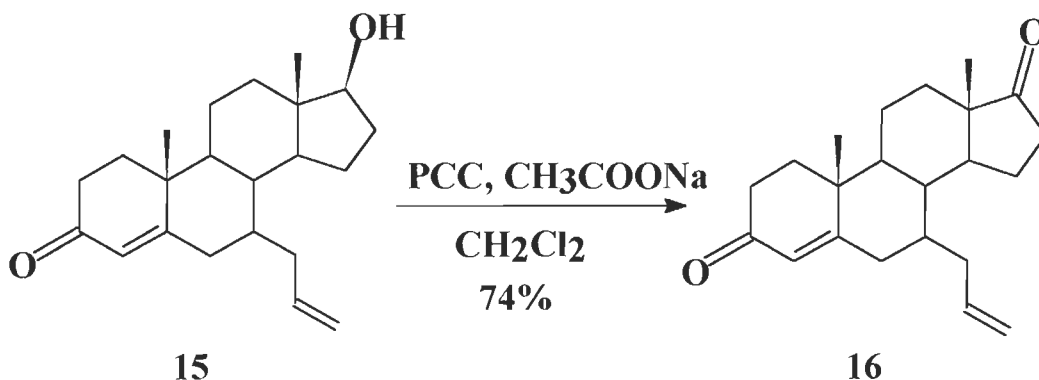
L'essai d'aromatisation comporte 5 étapes. Tout d'abord l'acétate **10** est hydrolysé avec HCl 5N aqueux dans le méthanol à reflux durant 1 h pour obtenir le  $7\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**15**) (figure 2.9). Le rendement est de 95%.



**Figure 2.9:** Préparation de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**15**).

Le RMN- $^1\text{H}$  révèle la disparition du singulet correspondant au méthyle de l'acétate à 2.05 ppm et le changement de position du triplet du proton en position 17 de 4.61 à 3.67 ppm étant maintenant influencé par la présence d'un alcool au lieu d'un acétate. Le RMN- $^{13}\text{C}$  confirme la structure par la disparition du carbone du carbonyle de l'acétate à 170.8 ppm.

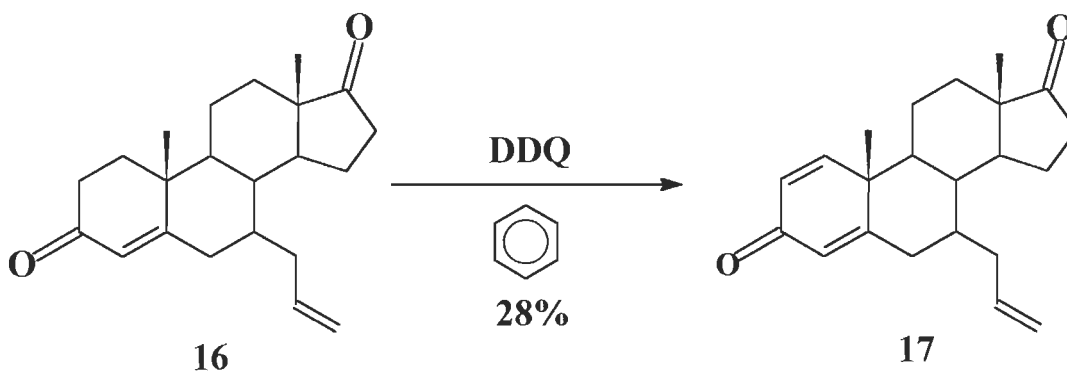
La deuxième étape d'aromatisation est l'oxydation de l'alcool **15** sous l'action du chlorochromate de pyridinium (PCC) et de l'acétate de sodium dans le dichlorométhane pour obtenir le 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-3,17-dione (**16**) (figure 2.10) (Bérubé, 1986). Le rendement de cette réaction est de 74%.



**Figure 2.10:** Préparation de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-3,17-dione (**16**).

Le RMN- $^1\text{H}$  de la dione **16** montre bien la disparition du proton de l'alcool en 17 à 3.67 ppm et le RMN- $^{13}\text{C}$  révèle l'apparition à 220.0 ppm du carbone du carbonyle de la cétone en position 17.

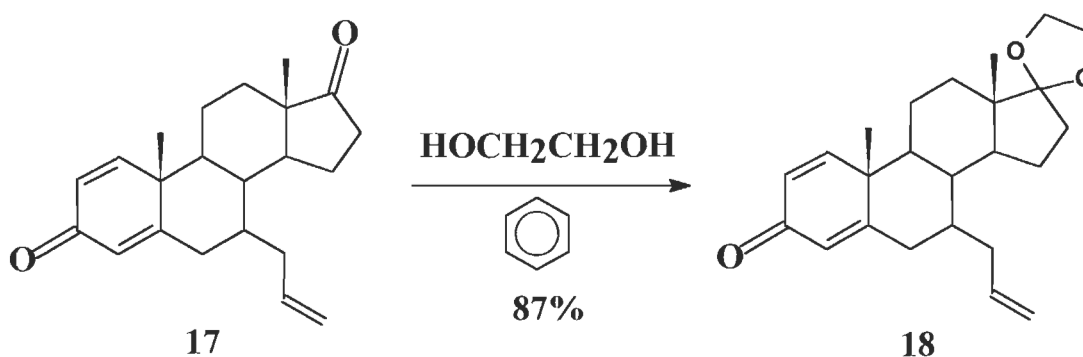
La troisième étape de l'aromatisation est la formation de la diènone **17** dans le cycle A. Cette réaction a été réalisée en combinant la dicétone **16** avec le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone (DDQ) dans le benzène pour obtenir du 7 $\alpha$ -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione (**17**) (figure 2.11) (Braude, Brook et Linstead, 1954; Turner et Ringold, 1967; Numazawa et al., 1996; Wieland et Anner, 1967; Becker, 1965). Le rendement obtenu pour cette réaction est de 28%.



**Figure 2.11:** Préparation de 7 $\alpha$ -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione (**17**).

Le RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$  du triène **17** montre l'apparition de deux nouveaux types de protons et de carbones, à 6.25 et 7.05 ppm en proton et 155.0 et 127.8 ppm en carbone, qui sont respectivement les protons et carbones de la position 1 et 2. La réactivité de la chaîne allyle en  $7\alpha$  nuit au rendement de cette réaction. Il a déjà été observé par Wieland et Anner en 1967 un rendement de 53% avec en  $7\alpha$  un groupement méthyle. On pouvait donc s'attendre, avec une chaîne allyle en  $7\alpha$ , à une baisse de rendement que nous espérons pas aussi importante. Les prochaines étapes vont déterminer, selon les rendements obtenus, si cette séquence de réactions pour l'aromatisation doit être utilisée lors de la synthèse des dimères **1**.

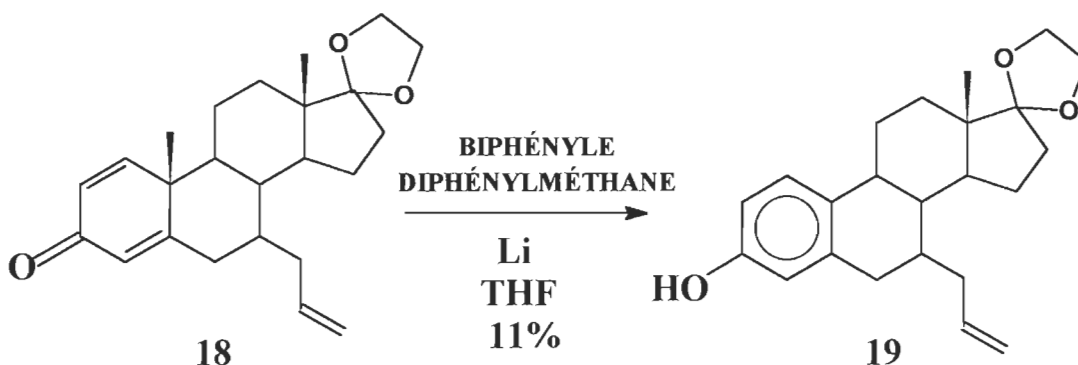
La quatrième étape de l'aromatisation est la protection sélective de la cétone en **17**. Cette réaction s'effectue avec l'éthylèneglycol et une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique dans le benzène pour obtenir du  $7\alpha$ -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione 17-éthylènegécétal (**18**) (figure 2.12) (Baran, 1967; Wieland et Anner, 1967). Le rendement de cette réaction est de 87%.



**Figure 2.12:** Préparation de  $7\alpha$ -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione 17-éthylènegécétal (**18**).

On voit bien sur le RMN- $^1\text{H}$  apparaître les quatre protons du cétal (**18**) sous forme de multiplet à 3.88 ppm. Sur le RMN- $^{13}\text{C}$  on voit disparaître le carbonyle à 219.5 ppm de la cétone C-17 pour être remplacé par un carbone quaternaire à 118.9 ppm et par deux autres carbones non-équivalents du groupement de protection à 64.6 et 65.2 ppm.

La dernière étape effectuée pour l'aromatisation s'est faite en combinant au diènone **18**, le lithium, le biphenyle et le diphenylméthane dans le tétrahydrofurane (THF) pour obtenir 7 $\alpha$ -allyl-1,3,5(10)-estratrièn-3-ol-17-one 17-éthylènegétal (**19**) (figure 2.13) (Wieland et Anner, 1967; Baran, 1967; Lednicer et Mitscher 1977; Dryden, Webber et Wieczorek, 1964). Cette étape demande l'expulsion du groupement méthyle en C-10 conduisant à l'aromatisation du cycle A. Le rendement approximatif de cette réaction est de 11%.



**Figure 2.13:** Préparation de 7 $\alpha$ -allyl-1,3,5(10)-estratrièn-3-ol-17-one 17-éthylènegétal (**19**).



Le rendement de cette réaction aurait sûrement pu être amélioré par modifications des conditions réactionnelles mais celui-ci serait quand même resté très bas. À la suite de cette réaction nous avons réévalué la validité et l'efficacité de cette séquence d'aromatisation sur un produit fonctionnalisé en  $7\alpha$ . Nous avons conclu, vus les faibles rendements obtenus dans la troisième et la dernière étape, qu'il serait préférable d'exécuter l'aromatisation lorsque le dimère serait formé d'une chaîne intermédiaire moins réactive qu'un alcène terminal. L'aromatisation du dimère ne sera donc pas faite sur le produit intermédiaire porteur d'une chaîne allyle en position  $7\alpha$ . Nous envisageons appliquer la séquence d'aromatisation lorsque les deux portions dimériques seront reliées par une chaîne intermédiaire saturée moins réactive. Les mêmes étapes que le premier essai seront utilisées. Nous prévoyons obtenir de bons rendements, sachant la faible réactivité de la chaîne intermédiaire et les essais faits par Wieland et Anner en 1967 qui ont obtenu des rendements de 53 à 93% tout au cours de l'aromatisation effectuée sur une molécule portant un groupement méthyle en position  $7\alpha$ .

Les spectres RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$  du  $7\alpha$ -allyl-1,3,5(10)-estratrièn-3-ol-17-one 17-éthylèncétal (**19**) ne vous seront pas présentés car la qualité de ceux-ci n'était pas parfaite, on pouvait y voir les réactifs diphénylméthane et biphényle encore présents.

## **CHAPITRE III**

### **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

#### **3.1 Remarques générales:**

La caractérisation des produits de synthèse a été réalisée avec différents types d'analyse:

- Infrarouge (IR)
- Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN- $^1\text{H}$ )
- Résonance Magnétique Nucléaire du carbone (RMN- $^{13}\text{C}$ )
- Spectrométrie de Masse (SM)
- Point de Fusion (PF)

Les spectres IR ont été effectués et enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer 1430. Pour les composés liquides, les fenêtres de bromure de potassium (KBr) ont été utilisées et les composés solides ont été préparés sous forme de pastille dont le contenu en produit était d'environ 5% relativement au KBr cristallin.

Les RMN- $^1\text{H}$  et RMN- $^{13}\text{C}$  ont été effectués sur un appareil de Bruker AMX2 500 MHz à l'Institut Armand-Frappier. Le solvant principalement utilisé pour dissoudre nos produits lors de ces analyses est le  $\text{CDCl}_3$ . La référence interne utilisée était le tétraméthylsilane (TMS). Les unités employées pour l'évaluation du déplacement chimique (comparativement au TMS) sont les parties par million (ppm). Pour certaines molécules les analyses de RMN ont été appuyées par des COSY (CORrelated SpectroscopY ou corrélation bidimensionnelles du déplacement  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ) dont les interprétations ne sont pas présentées dans le présent rapport. Les abréviations utilisées pour la multiplicité des pics lors de l'analyse des spectres RMN- $^1\text{H}$  sont les suivantes:

- s → singulet
- 2s → deux singulets
- d → doublet
- 2d → deux doublets
- t → triplet
- 2t → deux triplets
- m → multiplet
- 2m → deux multiplets

Les SM ont été effectués à l'Université de Sherbrooke sur un spectromètre VG Micromass 7070 HS à bombardement électronique de 70ev.

Les PF ont été mesurés sur un appareil Electrothermal et n'ont pas été corrigés. Ces points sont fournis à titre indicatif.

Le suivi de chaque réaction s'est effectué par chromatographie sur couche mince (CCM). Les plaques utilisées pour les CCM étaient en polyester enduites d'une couche de gel de silice de 0.25 mm d'épaisseur (Sigma T6145, 60Å). Après élution des CCM, les taches étaient révélées par exposition aux radiations U.V. courts ou longs ou par contact avec des vapeurs d'iode.

La majorité des purifications ont été effectuées par chromatographie éclair selon la technique de Still et al. (1978); la phase stationnaire utilisée était du gel de silice de maille 40-63  $\mu\text{m}$  et les solvants (phase mobile), dans des proportions différentes, l'hexane et l'acétone distillés. Quelques purifications ont été effectuées sur plaque préparative. Les plaques de verre de 20 X 20 cm sont enduites de 1 mm d'épaisseur de gel de silice (Kieselge 60 F254) et l'élution est faite avec un mélange d'hexane et d'acétone.

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été faites sous atmosphère d'azote.

Généralement, la récupération des produits de réactions a été faite par extraction aqueuse suivie du séchage, avec le sulfate de magnésium, de la phase organique récupérée. Finalement l'évaporation du solvant est effectuée sur évaporateur rotatif et le séchage final sous une pompe mécanique ou au dessiccateur.

### 3.2 Synthèse du diacétate de 3,5-androstadièn-3,17 $\beta$ -diol (8) :

Le chlorure d'acétyl (12.0 g (10.9 ml), 153 mmol), la pyridine (1.08 g (1.1 ml), 13.6 mmol) et l'anhydride acétique (3.4 ml) sont ajoutés à la testostérone (7) (3.4 g, 11.8 mmol). La solution est portée à reflux durant 1 h suivi de 20 min à la température de la pièce. Les solvants du mélange réactionnel sont évaporés à sec et le résidu est solubilisé dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml). La solution résultante est passée sur une colonne de silice avec le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> comme éluant. Finalement, le solvant est évaporé pour donner 4.2 g de cristaux blancs (très légèrement jaunâtres) avec un rendement de 95%. Le diacétate 8 n'a pas nécessité de purification pour son utilisation à l'étape suivante.

#### Testostérone (7):

PF : 147-150°C

IR( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 3380 (O-H), 1640 (C=O), 1600 (C=C).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.72 (1H, s, 4-CH), 3.64 (1H, t, J=8.5 Hz, 17-CH), 1.19 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.79 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 199.6 (C-3), 171.4 (C-5), 123.8 (C-4), 81.5 (C-17).

#### Produit 8:

PF : 142-147°C.

IR( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 1750-1740 (C=O), 1660 et 1630 (C=C), 1230 et 1200 (C-O).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.69 (1H, s, 4-**CH**), 5.39 (1H, m, 6-**CH**), 4.61 (1H, t,  $J=8.5$  Hz, 17-**CH**), 2.13 (3H, s, **CH**<sub>3</sub> de Ac sur C-3), 2.04 (3H, s, **CH**<sub>3</sub> de Ac sur C-17), 1.01 (3H, s, 19-**CH**<sub>3</sub>), 0.83 (3H, s, 18-**CH**<sub>3</sub>).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 171.2 (CO de Ac sur C-17), 169.3 (CO de Ac sur C-3), 147.1 (C-3), 139.5 (C-5), 123.5 (C-6), 116.9 (C-4), 82.7 (C-17).

SM (m/e): 372 ( $\text{M}^+$ ), 330 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ ).

Masse exacte: calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4 = 372.2300$ ; trouvée = 372.2297.

### 3.3 Synthèse de l'acétate de 4,6-androstadièn-17 $\beta$ -ol-3-one (9) :

Sous atmosphère d'azote, le DMF (3.9 ml) et l'eau (0.08 ml) sont combinés au diacétate **8** (1.3 g, 3.5 mmol) et le mélange est refroidi à 0°C. Le NBS (0.68 g, 3.8 mmol) solubilisé dans le DMF est ensuite ajouté en 50 min au mélange suivi d'une agitation de 40 min toujours à 0°C. Au mélange réactionnel est ajouté le carbonate de lithium (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) (0.5 g, 6.8 mmol) et le bromure de lithium (LiBr) (0.25 g, 2.9 mmol) à la température de la pièce. La solution est chauffée à 95°C durant 3 h et le mélange réactionnel est ensuite versé sur un mélange de 150 ml d'eau/glace et 10 ml d'acide acétique glacial puis agité durant une nuit. Le solide en suspension est filtré, lavé à l'eau et à l'hexane, puis séché. Les cristaux récupérés sont purifiés par chromatographie éclair sur gel de silice (Hexane:Acétone, 85:15) pour obtenir 1.0 g de diène **9** avec un rendement de 87%.

PF : 144-147°C.

IR( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 1740 (C=O de Ac), 1660 (C=O de cétone), 1660 et 1590 (C=C), 1220-1200 (C-O).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 6.11 (2H, m, 6-CH=CH-7), 5.68 (1H, s, 4-CH), 4.64 (1H, t, J=8.3 Hz, 17-CH), 2.06 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac), 1.12 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.89 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 199.3 (C-3), 171.0 (CO de Ac), 163.3 (C-5), 139.9 (C-7), 128.2 (C-4), 123.2 (C-6), 82.0 (C-17).

SM (m/e): 328 (M<sup>+</sup>), 286 (M<sup>+</sup> - C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O).

Masse exacte: calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> = 328.2038; trouvée = 328.2032.

### 3.4 Synthèse de l'acétate de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (10) et de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (15):

Sous atmosphère d'azote, le stéroïde **9** (2.2 g, 6.7 mmol) est dissous dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (105 ml) et amené à -78°C. La pyridine (0.7 g (0.7 ml), 8.5 mmol) est ajoutée à la solution suivi du tétrachlorure de titane (IV) (TiCl<sub>4</sub>) (6.5 g (3.8 ml), 34 mmol). Le mélange est agité durant 5 min suivie de l'ajout de l'allyltriméthylsilane ((C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) (4.7 g (6.5 ml), 41 mmol) dilué dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec. Le mélange réactionnel est agité à -78°C durant 1 h 15 min et ensuite à -30°C pendant 1 h. Le mélange (bleu noir) est dilué avec de l'éther et lavé avec une solution légèrement acide (2 X 20 ml) suivie de l'eau (4 X 20 ml). La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. Le produit brut a été purifié par chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 9:1) pour obtenir 1.5 g d'alcène en 7 $\alpha$  **10** pour un rendement de 60%. Pour obtenir le produit avec un alcool en 17 $\alpha$  **15**, il suffit d'hydrolyser **10** avec une solution de HCl 5N aqueux (6.7 ml) dans le méthanol (22 ml) et porter à reflux durant 1 h. Le rendement de l'hydrolyse est de 95%.

#### Produit 10:

PF : 148-150°C.

IR( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 1720 (C=O de Ac), 1670 (C=O de cétone), 1630 et 1610 (C=C), 1220 (C-O).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.71 (1H, s, 4-CH), 5.65 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CH-), 5.00 et 5.02 (2H, 2d, J=10.3 Hz et J=17.3 Hz, CH<sub>2</sub>=CH-), 4.61 (1H, t, J=8.5 Hz, 17-CH), 2.05 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac), 1.21 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).



RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 198.7 (C-3), 170.8 (CO de Ac), 168.9 (C-5), 136.6 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 126.0 (C-4), 116.6 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 82.2 (C-17).

SM (m/e): 370 ( $\text{M}^+$ ), 312 ( $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2$ ).

Masse exacte: calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3 = 370.2508$ ; trouvée = 370.2505.

### **Produit 15:**

PF : 195-200°C.

IR( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 (O-H), 1640 (C=O), 1610 (C=C), 1070 (C-O de alcool).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.72 (1H, s, 4-CH), 5.65 (1H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 4.99 et 5.02 (2H, 2d,  $J=10.0$  et  $17.1$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 3.67 (1H, t,  $J=8.5$  Hz, 17-CH), 1.21 (3H, s, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.81 (3H, s, 18- $\text{CH}_3$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 199.1 (C-3), 169.5 (C-5), 136.9 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 126.2 (C-4), 116.7 ( $\text{CH}_2=\text{CH}$ -), 81.6 (C-17).

SM (m/e): 328 ( $\text{M}^+$ ), 287 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ).

Masse exacte: calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2 = 328.2402$ ; trouvée = 328.2395.

### 3.5 Synthèse de l'acétate de 7 $\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one

#### 3-éthylènegécétal (**11**):

Une solution d'énone **10** (1.3 g, 3.5 mmol) dans le benzène (30 ml) est combinée à l'éthylèneglycol (0.56 g (0.5 ml), 8.5 mmol) et le TsOH (30 mg). Le mélange est porté à reflux (avec un Dean-Stark) durant 12 h. Le produit est récupéré par dilution du mélange réactionnel avec de l'éther et extraction avec une solution légèrement acide (1 X 20 ml) suivi de lavage à l'eau (4 X 20 ml). La phase organique est par la suite séchée, filtrée et concentrée pour obtenir après purification sur chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 85:15) 1.2 g d'alcène protégé **11** semi-cristallin avec un rendement de 80%. Ce produit est un mélange de régioisomères au niveau de la liaison double i.e dans le cycle A ou dans le cycle B. Lorsque le mélange des deux régioisomères amène des différences d'interprétation pour certaines positions sur RMN-<sup>1</sup>H, les pics sont identifiés en indice par C-A et C-B selon la position de l'alcène dans le cycle A ou dans le cycle B.

PF : 125-127°C.

IR( $\nu_{\max}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1730 (C=O de Ac), 1630 et 1610 (C=C), 1210 (C-O), 1090 (O-C-O).

RMN-<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.68 <sub>C-A</sub> et 5.86 <sub>C-B</sub> (1H, 2m, CH<sub>2</sub>=CH), 5.19 <sub>C-A</sub> (1H, s, 4-CH), et 5.39 <sub>C-B</sub> (1H, s, 6-CH), 5.01 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CH-), 4.59 et 4.62 (1H, 2t, J=8.6 Hz, 17-CH), 3.86-4.01 (4H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 2.03 <sub>C-B</sub> et 2.04 <sub>C-A</sub> (1H, 2s, CH<sub>3</sub> de Ac), 1.03 <sub>C-B</sub> et 1.05 <sub>C-A</sub> (1H, 2s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.80 <sub>C-B</sub> et 0.81 <sub>C-A</sub> (1H, 2s, 18-CH<sub>3</sub>).

### 3.6 Synthèse de l'acétate de 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènecétal (**12**) et de l'acétate de 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17- $\beta$ -ol-3-one (**22**):

L'éthylènecétal **11** (1.5 g, 3.6 mmol) est dissous dans du THF sec (7 ml) dans un système exempt d'humidité et amené à une température de 0°C. Le BH<sub>3</sub> (3.6 ml, 3.6 mmol), déjà solubilisé dans le THF (1M), est ajouté et le mélange réactionnel est agité durant 30 min à 0°C. À cette solution sont ajoutées séquentiellement les solutions d'acétate de sodium méthanolique 1M (7 ml), d'iodure de sodium aqueux 1M (7 ml) et de chloramine-T méthanolique 0.5M (14 ml). Le mélange est réchauffé à la température de la pièce et agité durant 7 min. Une solution de thiosulfate de sodium 1M (7 ml) est additionnée et après quelques minutes d'agitation l'extraction est faite en diluant la solution avec de l'éther suivi d'un lavage à l'eau (1 X 20 ml). La couche aqueuse est récupérée et réextraite avec de l'éther (2 X 20 ml). Les phases organiques sont combinées et traitée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (NaCl) suivi de lavages à l'eau (4 X 20 ml). La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. Une purification par chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 9:1) a été nécessaire pour obtenir 1.1 g d'iodure protégé semi-cristallin **12** avec un rendement de 58%. Pour la molécule **12**, nous avons isolé le régioisomère majoritaire où la liaison double est dans le cycle B. Ce cétal peut être déprotégé par un traitement au HCl 10% aqueux (1 X 20 ml) dans une ampoule à décanter suivi de lavages à l'eau (3 X 20 ml) pour donner la cétone **22** avec un rendement de 90%.

**Produit protégé 12 (régioisomère B):**

PF : 122-124°C.

IR( $\nu_{\max}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 (C=O de Ac), 1240 (-CH<sub>2</sub>I, balancement), 1210 (C-O de Ac), 1080 (O-C-O).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.38 (1H, d, J=4.2 Hz, 6-CH), 4.63 (1H, t, J=8.5 Hz, 17-CH), 3.93 (4H, m, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 3.20 (2H, m, -CH<sub>2</sub>-I), 2.09 et 2.58 (2H, 2d, partie A et B d'un système AB, J=13.9 Hz, 4-CH<sub>2</sub>), 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac), 1.03 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.80 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 171.1 (CO de Ac), 140.3 (C-5), 125.7 (C-6), 109.3 (C-3), 82.6 (C-17), 64.2 (O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O), 7.5 (-CH<sub>2</sub>-I).

SM (m/e): 542 (M<sup>+</sup>), 415 (M<sup>+</sup> - I).

Masse calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>O<sub>4</sub>I = 542.1893; trouvée = 542.1906.

**Produit déprotégé 22:**

IR( $\nu_{\max}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1720 (C=O de Ac), 1660 (C=O conjugué), 1600 (C=C), 1240 (-CH<sub>2</sub>I, balancement).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.73 (1H, s, 4-CH), 4.62 (1H, t, J=8.4 Hz, 17-CH), 3.16 (2H, t, J=6.6 Hz, -CH<sub>2</sub>I), 2.05 (3H, s, CH<sub>3</sub> de Ac), 1.21 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.85 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 198.8 (C-3), 170.9 (CO de Ac), 168.8 (C-5), 126.0 (C-4), 82.3 (C-17), 6.8 (-CH<sub>2</sub>-I).

### 3.7 Synthèse de 7 $\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal

(**13**) (projet de synthèse pour le 7 $\alpha$ -(4-pentynyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one (**21**):

Sous atmosphère d'azote, l'iodure **12** (0.3 g, 0.55 mmol) est dissous dans un mélange de DMF:Xylène sec (2:3) (3.5 ml) et l'acétylure de sodium en excès (0.46 g de pâte d'acétylure de sodium dans l'huile), solubilisé dans le même solvant, y est ajouté en deux portions. Le mélange réactionnel est agité à la température de la pièce durant 2 h. La récupération du produit s'est faite avec de l'éther et des lavages à l'eau (4 X 5 ml). La phase organique a été séchée, filtrée et concentrée pour obtenir 0.15 g de cristaux blancs de 7 $\alpha$ -allyl-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**13**) au lieu de 7 $\alpha$ -(4-pentynyl)-5-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**21**) avec un rendement de 74% (mélange des alcènes dans le cycle A ou B).

IR( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (O-H), 1650 et 1620 (C=C), 1090 (O-C-O), 1030 (C-O de alcool).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.69<sub>C-A</sub> et 5.87<sub>C-B</sub> (1H, 2m,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 5.30<sub>C-B</sub> et 5.45<sub>C-A</sub> (1H, 2s, OH), 5.39<sub>C-B</sub> (1H, d,  $J=3.6$  Hz, 6-CH), 5.18<sub>C-A</sub> (1H, s, 4-CH), 5.00 (2H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH}$ ), 3.93 (4H, m, O- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -O), 3.65 (1H, t,  $J=8.8$  Hz, 17-CH), 1.03<sub>C-B</sub> et 1.06<sub>C-A</sub> (3H, 2s, 19- $\text{CH}_3$ ), 0.75<sub>C-B</sub> et 0.77<sub>C-A</sub> (3H, 2s, 18- $\text{CH}_3$ ).

### 3.8 Synthèse de 7 $\alpha$ -(3-méthoxypropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one

(14):

À l'iodure **12** (0.10 g, 0.18 mmol) dissous dans du méthanol sec (3.5 ml) est ajouté le méthoxyde de sodium (0.042 g, 0.78 mmol). La solution est portée à reflux durant 12 h. Une extraction aqueuse (3 X 2 ml) et un traitement au HCl 10% (5 ml), pour enlever le cétal en C-3, sont suivis d'une purification par chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 9:1) pour obtenir 0.070 g la chaîne étherée en 7 $\alpha$  **14** avec un rendement de 100%.

PF : 134-135°C.

IR( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3460 (O-H), 1650 (C=O), 1610 (C=C), 1060 (C-O-C), 1020 (C-O de alcool).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.73 (1H, s, 4-CH), 3.66 (1H, t,  $J=8.6$  Hz, 17-CH), 3.34 (2H, m, -CH $_2$ -O-CH $_3$ ), 3.31 (3H, s, -CH $_2$ -O-CH $_3$ ), 1.21 (3H, s, 19-CH $_3$ ), 0.80 (3H, s, 18-CH $_3$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 199.1 (C-3), 169.8 (C-5), 125.9 (C-4), 81.6 (C-17), 72.6 (-CH $_2$ -O-CH $_3$ ), 58.4 (-CH $_2$ -O-CH $_3$ ).

SM (m/e): 360 ( $\text{M}^+$ ), 287 ( $\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ ).

Masse exacte: calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3 = 360.2664$ ; trouvée = 360.2667.

### 3.9 Synthèse de 7 $\alpha$ -(3-iodopropyl)-4-androstèn-17 $\beta$ -ol-3-one 3-éthylènegécétal (**20**), produit intermédiaire de la réaction précédente (**3.8**):

Les mêmes manipulations qu'à la section 3.7 ont été effectuées à l'exception des proportions utilisées d'iodure et de méthoxyde qui sont de 1:1.5 au lieu de 1:4.3 dans la réaction précédente. L'extraction dans ce cas se fait uniquement avec de l'eau. Le rendement, pour l'obtention de l'intermédiaire **20**, est de 61%. Le régioisomère A a été obtenu majoritairement avec des traces de B.

IR( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3450 (O-H), 1210 ( $-\text{CH}_2\text{I}$ , balancement), 1090 (O-C-O).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 5.19 (1H, s, 4-**CH**), 3.85-4.01 (4H, m, O-**CH** $_2$ -**CH** $_2$ -O), 3.65 (1H, t,  $J=8.6$  Hz, 17-**CH**), 3.17 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{-I}$ ), 1.06 (3H, s, 19-**CH** $_3$ ), 0.76 (3H, s, 18-**CH** $_3$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 147.8 (C-5), 122.3 (C-4), 105.9 (C-3), 81.7 (C-17), 64.4 et 64.1 ( $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$ ), 7.2 ( $-\text{CH}_2\text{-I}$ ).

SM (m/e): 456 ( $\text{M}^+$ ), 329 ( $\text{M}^+ - \text{I}$ ).

Masse exacte: calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{I} = 456.1525$ ; trouvée = 456.1517.

### 3.10 Synthèse de 7 $\alpha$ -allyl-4-androstèn-3,17-dione (**16**):

Le PCC (0.35 g, 1.6 mmol), l'acétate de sodium (0.26 g, 3.2 mmol) et le tamis moléculaire broyé (0.75 g) sont combinés dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). À la solution, est ajouté goutte à goutte l'alcool **15** (0.35 g, 1.1 mmol) suivi d'une agitation durant 3 h à 25°C. Le mélange réactionnel est filtré sur gel de silice avec l'éther comme éluant et concentré par la suite. Une purification par chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 4:1) a été nécessaire pour obtenir 0.26 g la dicétone **16** avec un rendement de 74%.

PF : 209-214°C.

IR( $\nu_{\max}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 1720 (C=O), 1670 (C=O conjugué), 1640 et 1610 (C=C).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 5.74 (1H, s, 4-CH), 5.68 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CH-), 5.03 et 5.05 (2H, 2d, J=10.2 et 17.0 Hz, CH<sub>2</sub>=CH-), 1.24 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.93 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 220.0 (C-17), 198.8 (C-3), 168.5 (C-5), 136.5 (CH<sub>2</sub>=CH-), 126.4 (C-4), 117.1 (CH<sub>2</sub>=CH-).

SM (m/e): 326 (M<sup>+</sup>), 285 (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>).

Masse exacte: calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub> = 326.2246; trouvée = 326.2242.



### 3.11 Synthèse de 7 $\alpha$ -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione (17):

La dicétone **16** (0.10 g, 0.31 mmol) est dissoute dans le benzène (5.5 ml) suivi de l'ajout de DDQ (0.1 g, 0.44 mmol). La solution est chauffée à reflux durant 21 h. Le mélange réactionnel est filtré pour éliminer l'hydroquinone formée, dilué avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) et filtré sur une colonne d'alumine neutre. La solution est concentrée et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 4:1) pour obtenir 28 mg de triène **17** pur avec un rendement de 28%.

PF : 200-203°C.

IR( $\nu_{\text{max}}$ , KBr, cm<sup>-1</sup>): 1730 (C=O), 1660 (C=O conjugué), 1620 et 1600 (C=C).

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 7.05 (1H, d, J=9.5 Hz, 2-CH), 6.25 (1H, d, J=10.8 Hz, 1-CH), 6.07 (1H, s, 4-CH), 5.68 (1H, m, CH<sub>2</sub>=CH-), 5.05 et 5.08 (2H, 2d, J=10.8 et 17.0 Hz, CH<sub>2</sub>=CH-), 1.27 (3H, s, 19-CH<sub>3</sub>), 0.96 (3H, s, 18-CH<sub>3</sub>).

RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 219.5 (C-17), 185.7 (C-3), 165.2 (C-5), 155.0 (C-1), 136.3 (CH<sub>2</sub>=CH-), 127.8 (C-2), 126.6 (C-4), 117.4 (CH<sub>2</sub>=CH-).

SM (m/e): 324 (M<sup>+</sup>), 283 (M<sup>+</sup> - C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>).

Masse exacte: calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> = 324.2089; trouvée = 324.2086.

### 3.12 Synthèse de 7 $\alpha$ -allyl-1,4-androstadièn-3,17-dione

#### 17-éthylènegécétal (18):

Le triène **17** (0.14 g, 0.43 mmol) est combiné avec TsOH (11 mg), l'éthylèneglycol (0.093 g (0.084 ml), 1.5 mmol) et le benzène (13 ml). La solution est chauffée à reflux sur un système muni d'un appareil Dean-Stark durant 1 h 45 min. Le produit brut récupéré est purifié par chromatographie éclair (Hexane:Acétone, 4:1) pour obtenir 0.14 g de cétal pur **18** avec un rendement de 87%.

PF : 106-109°C.

IR( $\nu_{\text{max}}$ , KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1660 (C=O), 1620 et 1600 (C=C), 1040 (O-C-O).

RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 7.07 (1H, d,  $J=10.2$  Hz, 2-CH), 6.23 (1H, d,  $J=10.4$  Hz, 1-CH), 6.05 (1H, s, 4-CH), 5.65 (1H, m,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 5.01 et 5.04 (2H, 2d,  $J=10.3$  et  $17.1$  Hz,  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 3.82-3.93 (4H, m, O-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 1.24 (3H, s, 19-CH $_3$ ), 0.93 (3H, s, 18-CH $_3$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 185.9 (C-3), 166.3 (C-5), 155.6 (C-1), 136.8 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 127.5 (C-2), 126.3 (C-4), 118.9 (C-17), 116.9 ( $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ), 65.2 et 64.6 (O-CH $_2$ -CH $_2$ -O).

SM ( $m/e$ ): 368 ( $\text{M}^+$ ), 327 ( $\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$ ).

Masse exacte: calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_3 = 368.2351$ ; trouvée = 368.2345.

### 3.13 Synthèse de 7 $\alpha$ -allyl-1,3,5(10)-estratrièn-3-ol-17-one

#### 17-éthylènocétal (**19**):

Le mélange de Li (Li solide dans l'huile) (1 cm, ~0.041 g, ~6 mmol), de biphényle (0.12 g, 0.8 mmol), de diphénylméthane (0.075 g, 0.4 mmol) et THF (1.2 ml) est agité et porté à reflux durant 35 min. À cette solution est ajouté sur une période de 1 h le cétal **18** (0.1 g, 0.27 mmol) solubilisé dans du THF chaud. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux durant une période supplémentaire de 10 min. À la solution, est ajouté très lentement du méthanol (0.5 ml) suivi de H<sub>2</sub>O (0.5 ml) en deux portions. Le THF est ensuite éliminé par distillation et les résidus sont transférés avec de l'éther dans une ampoule à décanter pour une extraction avec l'hydroxyde de potassium 5% (1 X 5 ml) et de l'eau (3 X 5 ml). La phase organique est ensuite séchée, filtrée et concentrée pour obtenir 11 mg de produit brut **19** pour un rendement brut de 11%. Les spectres RMN-<sup>1</sup>H et RMN-<sup>13</sup>C ne sont pas présentés car ceux-ci n'ont pas pu être obtenus pour le produit pur.

## CONCLUSION

La fonctionnalisation de la testostérone et les essais d'aromatisation ont apporté par leur réussite ou leur échec des éléments utiles aux développements ultérieurs de la synthèse de dimères stéroïdiens oestrogéniques.

Les essais d'aromatisation sur un stéroïde fonctionnalisé avec une chaîne allyle en  $7\alpha$  ont révélé l'importance, pour obtenir des rendements acceptables, d'exécuter l'aromatisation sur un stéroïde dont les groupements fonctionnels sont moins réactifs. C'est pourquoi nous prévoyons maintenant, dans les stratégies futures de synthèse, faire l'aromatisation lorsque les deux portions stéroïdes seront réunies par une chaîne liante moins réactive.

La fonctionnalisation du stéroïde nous a mené à un iodure qui nous permet d'avoir un site réactionnel accessible pour l'éventuelle dimérisation. Les caractérisations de l'iodure **12** (molécule de départ pour les essais de dimérisation) ont révélé des résultats très intéressants. L'analyse de RMN- $^1\text{H}$  démontre que celui-ci possède une disposition spatiale particulière. On peut premièrement voir que les protons voisins de l'iodure, sous forme de multiplet, se comportent de manière qui suggère une absence de rotation libre de la chaîne en  $7\alpha$ . Lors d'une rotation libre les protons en  $\alpha$  de l'iodure se manifesteraient sous forme de triplet alors qu'ils sont observés sous forme de multiplet (voir figure 2.5c). De même, sur le spectre IR, on constate l'absence

de l'alcène dans la zone de  $1600\text{ cm}^{-1}$ . On peut donc, suite à ces observations, suggérer une hypothèse de disposition spatiale pour l'iodure protégé; il existerait entre l'iodure et l'alcène du cycle B une interaction électronique qui maintiendrait l'iodure courbé sous le stéroïde. Deux autres observations appuient cette hypothèse, d'une part nous pouvons constater sur RMN- $^1\text{H}$  de l'iodure non protégé **22** (dans cette molécule l'alcène est dans le cycle A du stéroïde) aucune trace de rigidité de la chaîne en  $7\alpha$ , les deux protons voisins de l'iodure sont équivalents, triplet à 3.16 ppm (figure 2.5c). Ceci révèle que la proximité de l'alcène influence la possibilité d'interaction entre ce dernier et l'iodure. Et finalement, lors des essais d'addition d'un acétylure sur la chaîne iodée, nous observons une élimination au lieu d'une substitution par l'acétylure nous amenant à suggérer que les protons en  $\beta$  de l'iodure sont très accessibles et favorisent l'élimination. La confirmation de l'hypothèse de disposition pourrait être faite par analyse cristallographique à rayon X.

Les prochains essais de dimérisation devront considérer cette rigidité de la chaîne iodée en utilisant des réactifs moins basiques ou du moins très faiblement basique. Les essais types avec les monoalcooolates de sodium se sont révélés très positifs pour l'utilisation ultérieure de dialcooolate pour effectuer la dimérisation.

Les projets futurs se concentreront donc sur les essais de dimérisation de deux iodures avec un dialcooolate suivi de l'aromatisation pour obtenir un dimère oestrogénique avec une chaîne intermédiaire éthérée. Pour ce qui est des dimères avec une chaîne non éthérée, de nouveaux essais seront effectués

avec différentes conditions réactionnelles et différents réactifs pour favoriser la substitution au lieu de l'élimination.

Il faut noter que les dimères non aromatisés pourront être évalués dans un but thérapeutique pour traiter le cancer de la prostate. Les dimères androgéniques auront les mêmes avantages potentiels que les dimères oestrogéniques.

## APPENDICE A

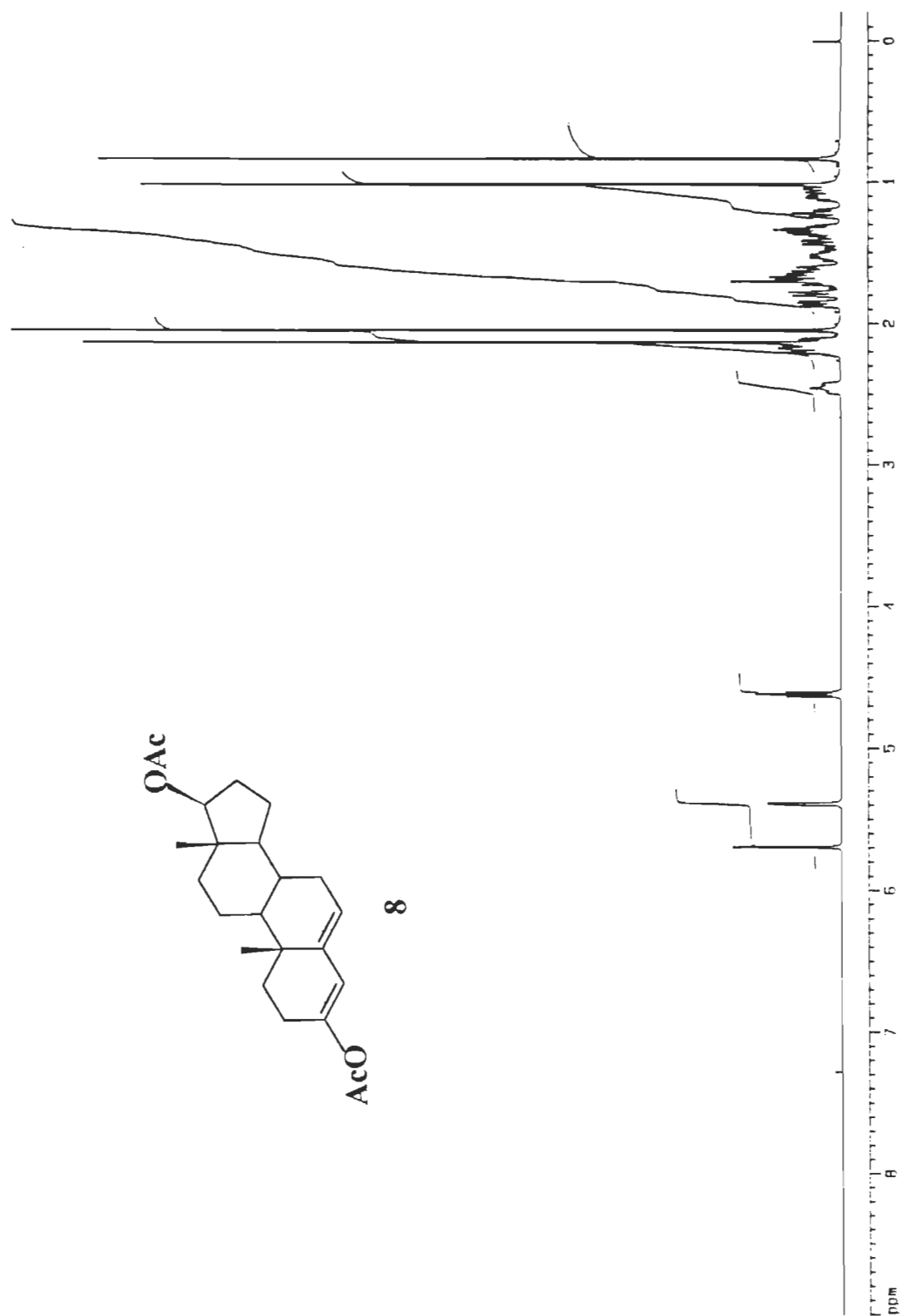
### SPECTRES RMN- $^1\text{H}$

Les spectres RMN- $^1\text{H}$  sont présentés en ordre numérique selon le numéro d'identification de chaque molécule. Tous les produits analysés ont été solubilisés dans le  $\text{CDCl}_3$ .

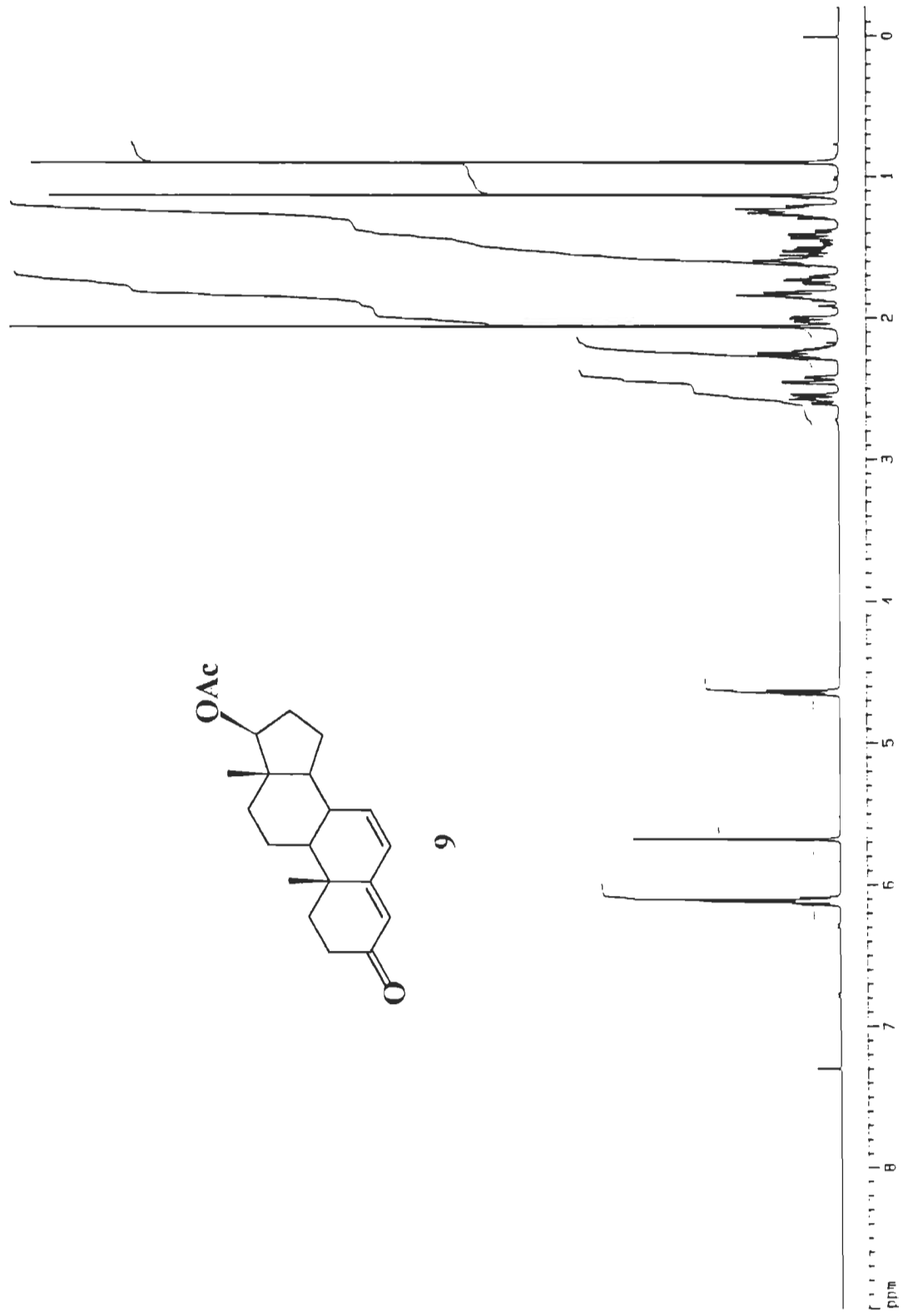


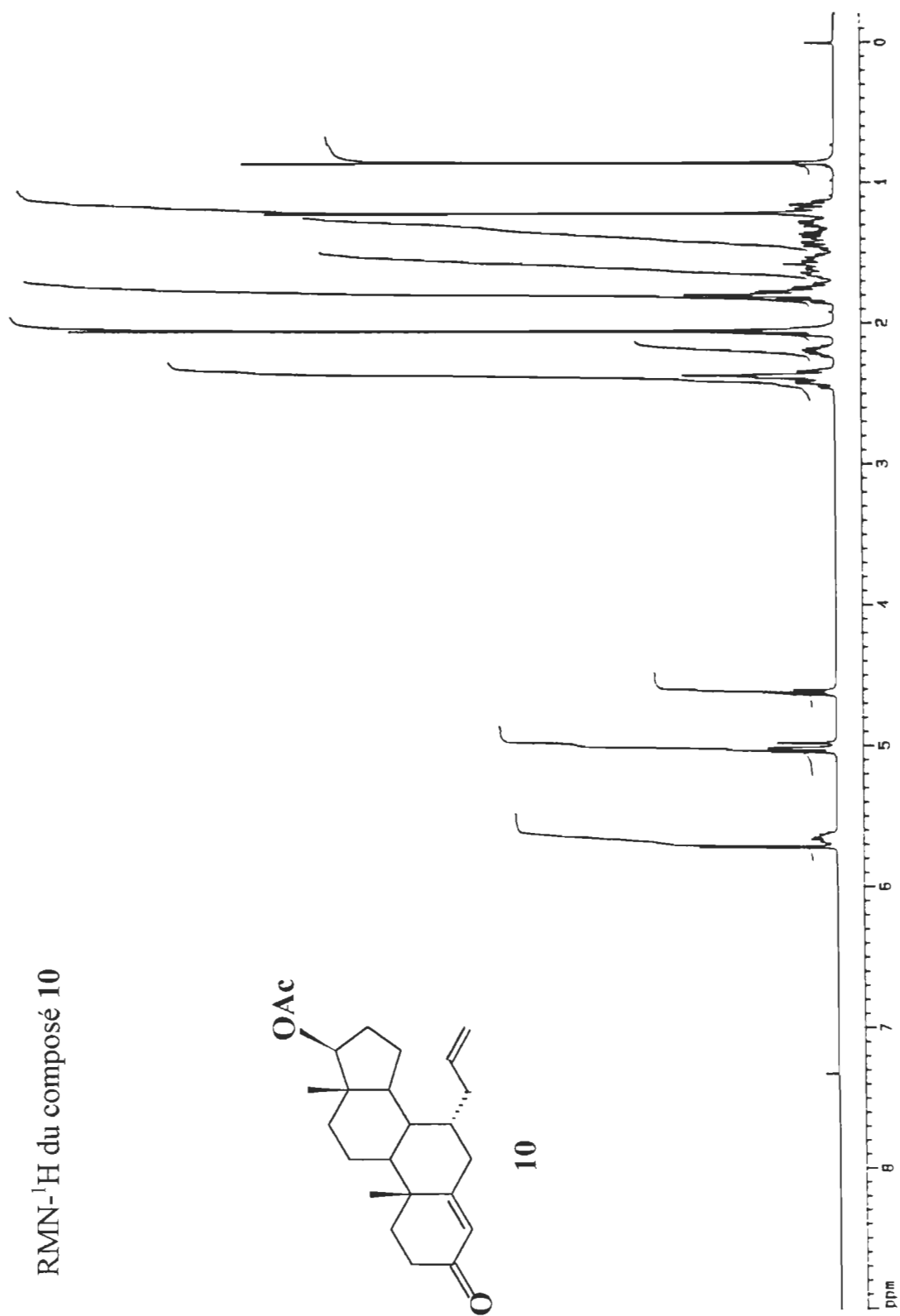


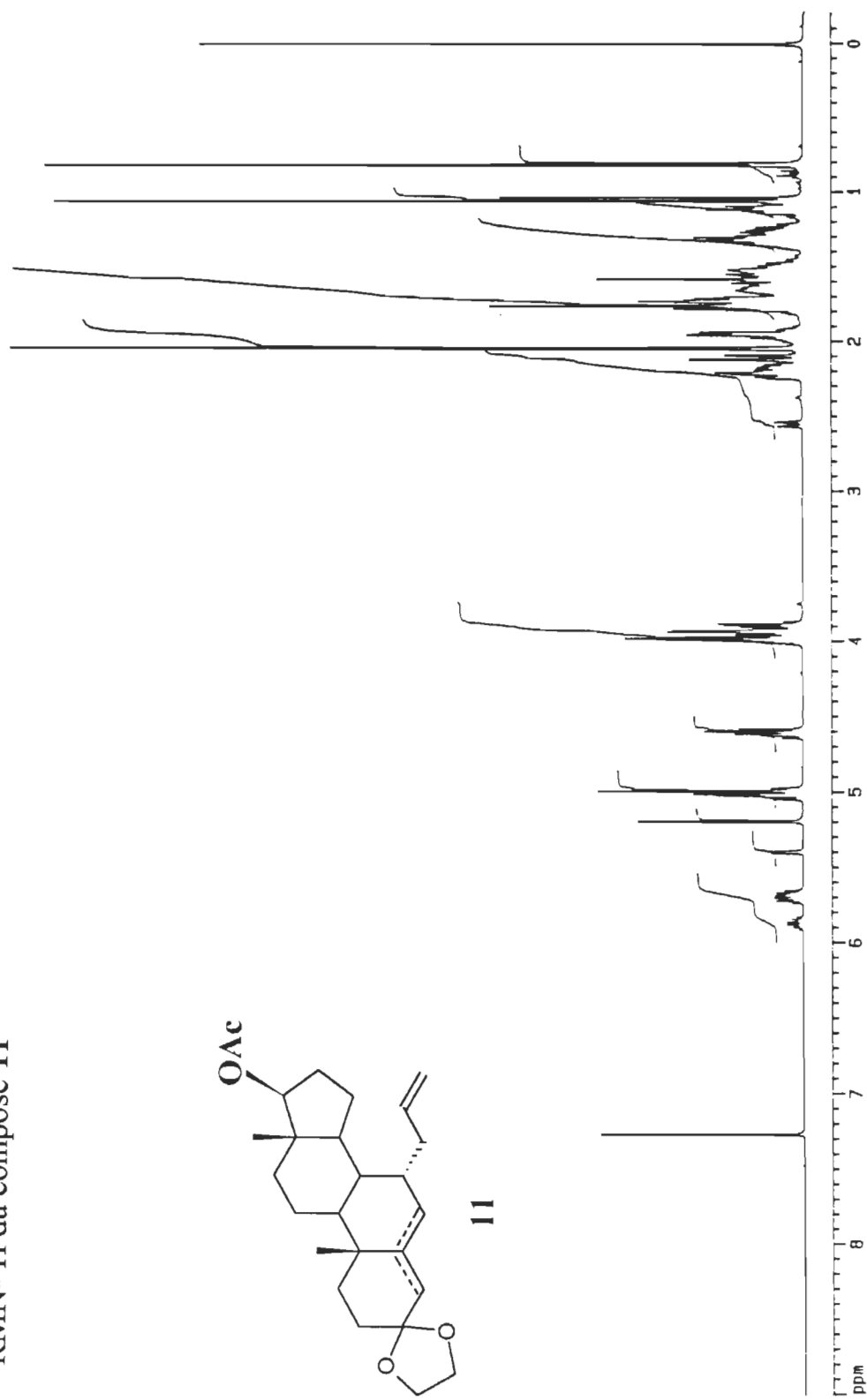
RMN- $^1\text{H}$  du composé **8**



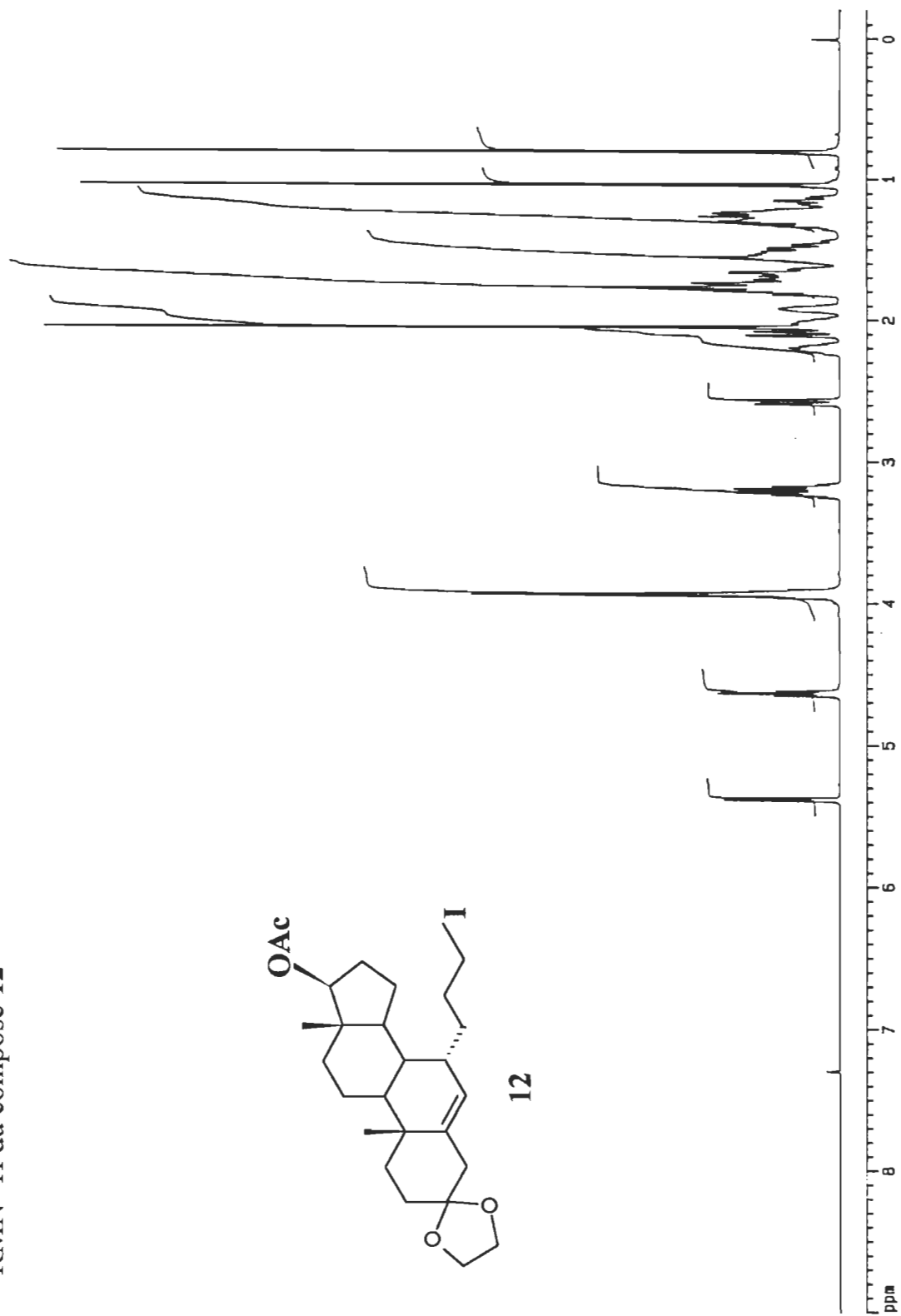
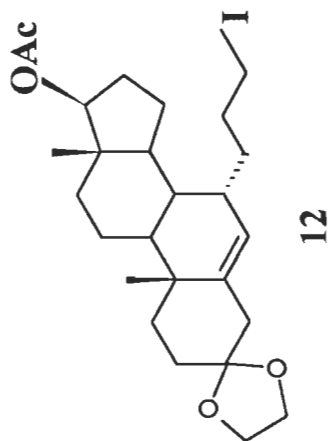
RMN- $^1\text{H}$  du composé **9**



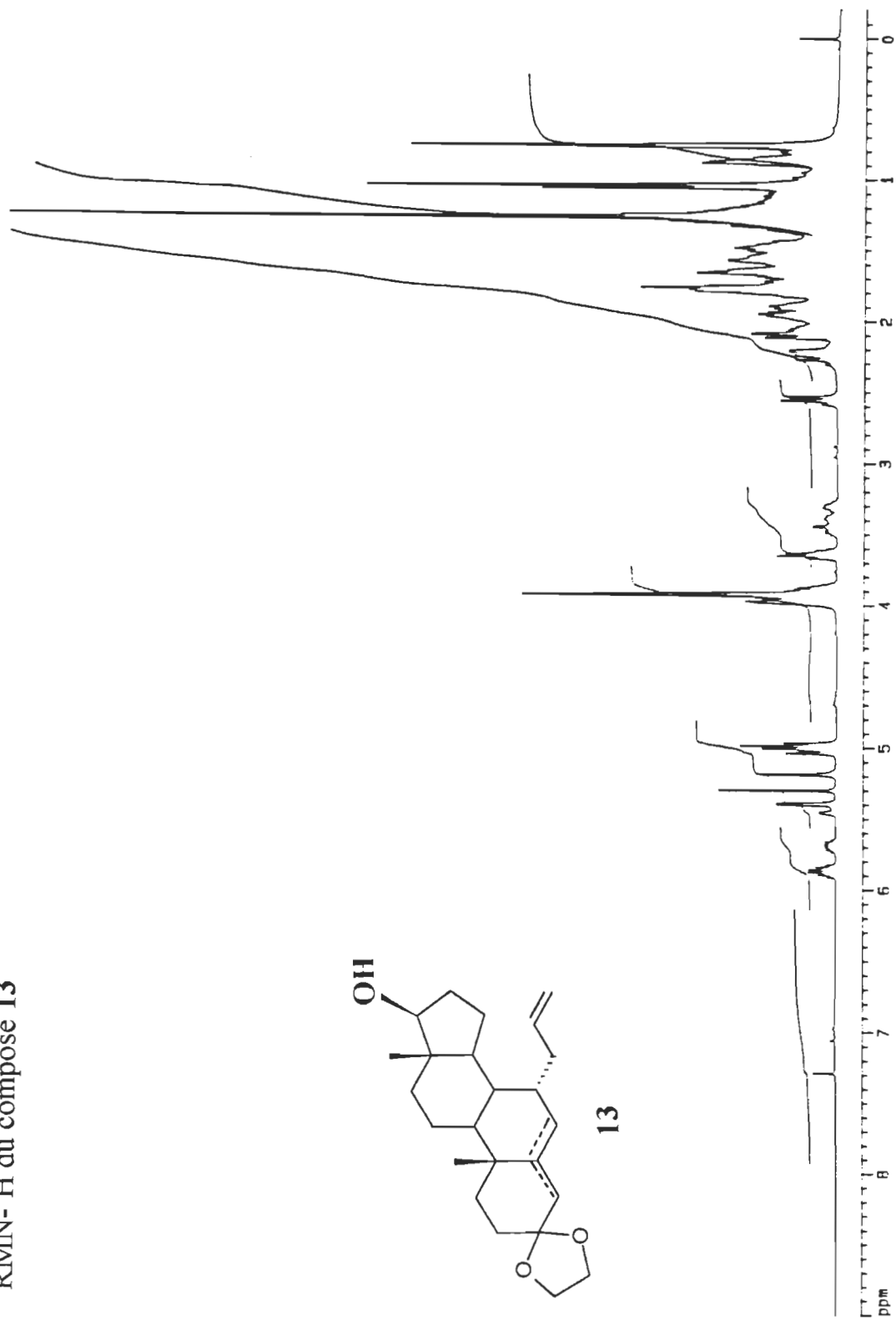
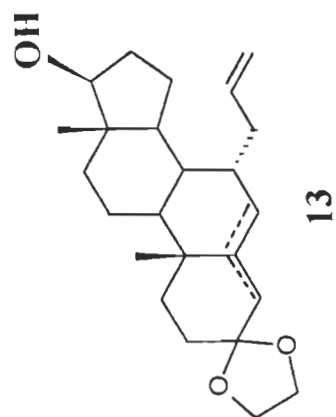


RMN- $^1\text{H}$  du composé **11**

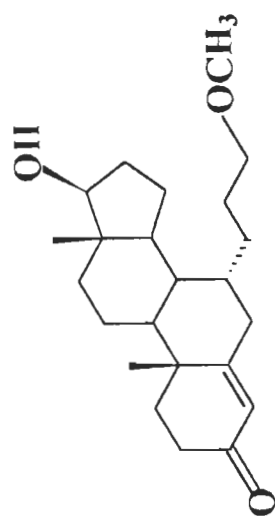
RMN-<sup>1</sup>H du composé 12



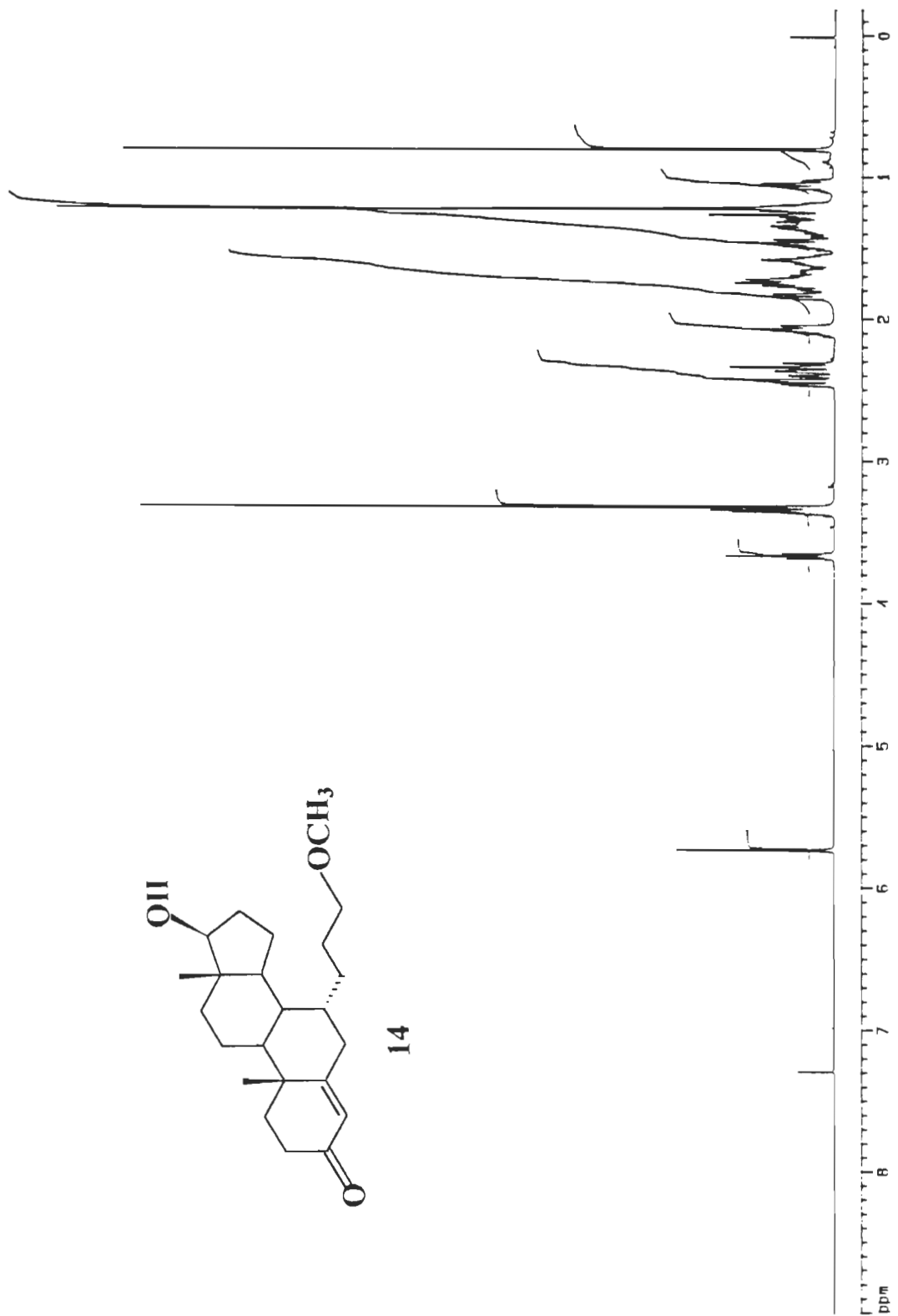
RMN-<sup>1</sup>H du composé 13



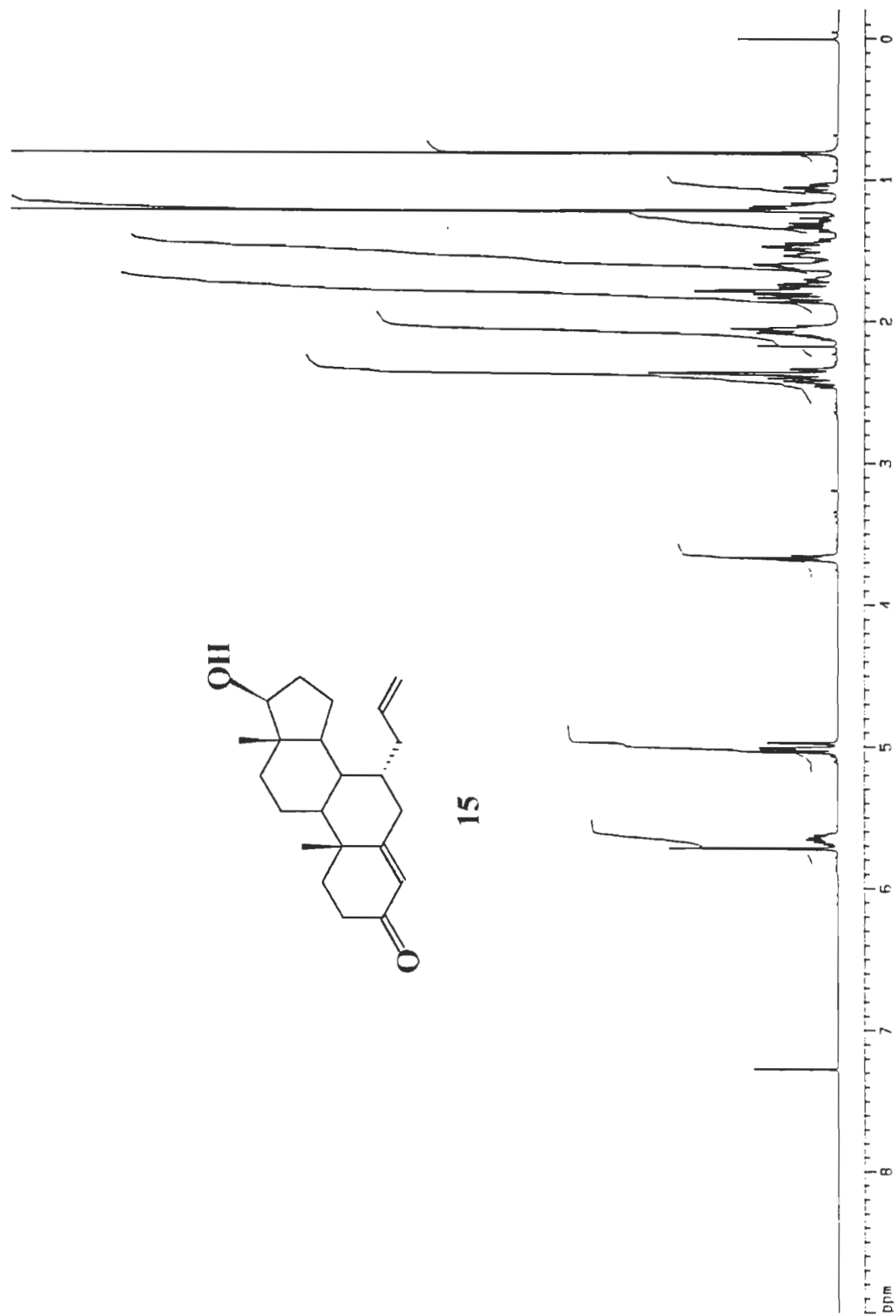
RMN- $^1\text{H}$  du composé **14**



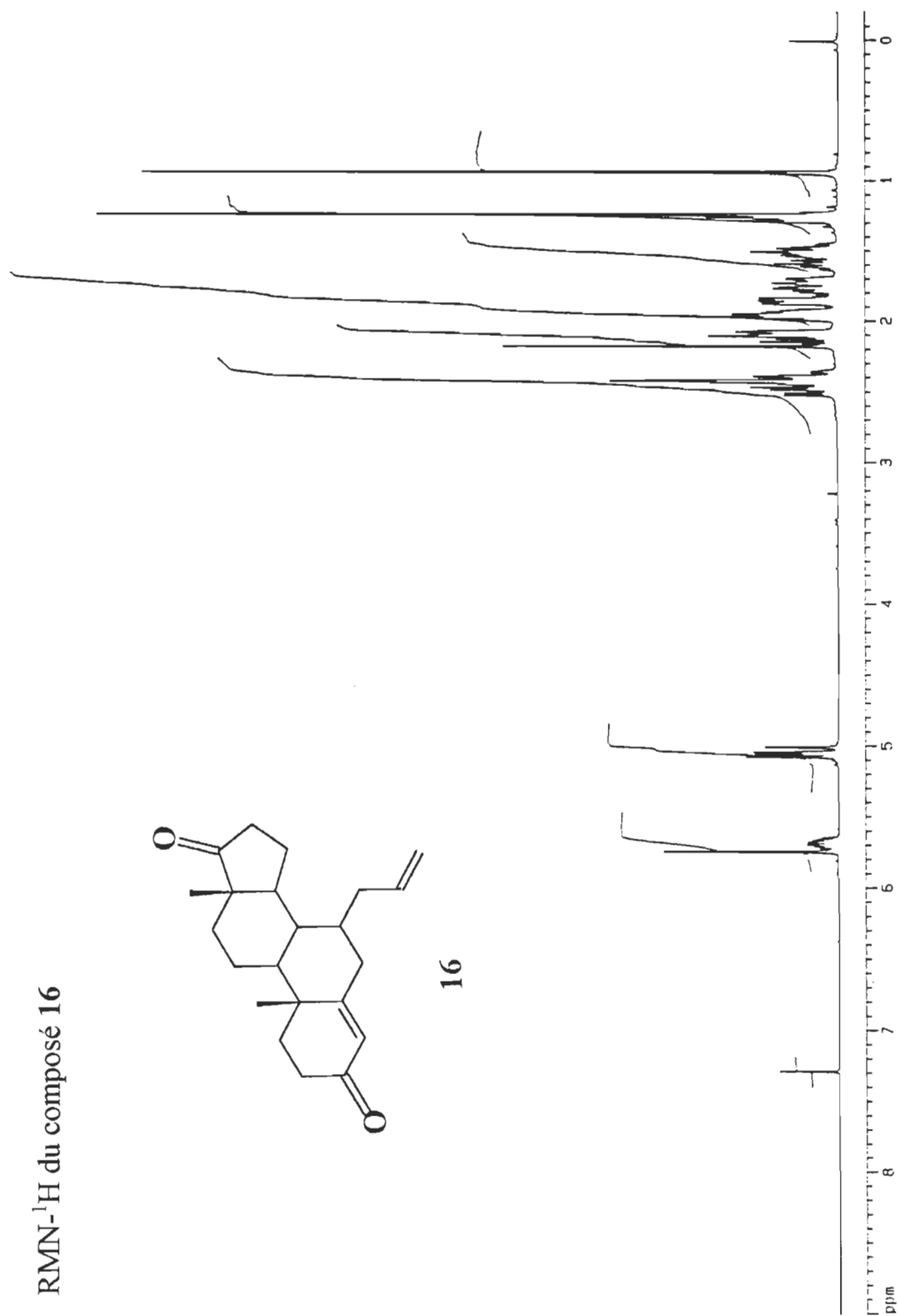
**14**



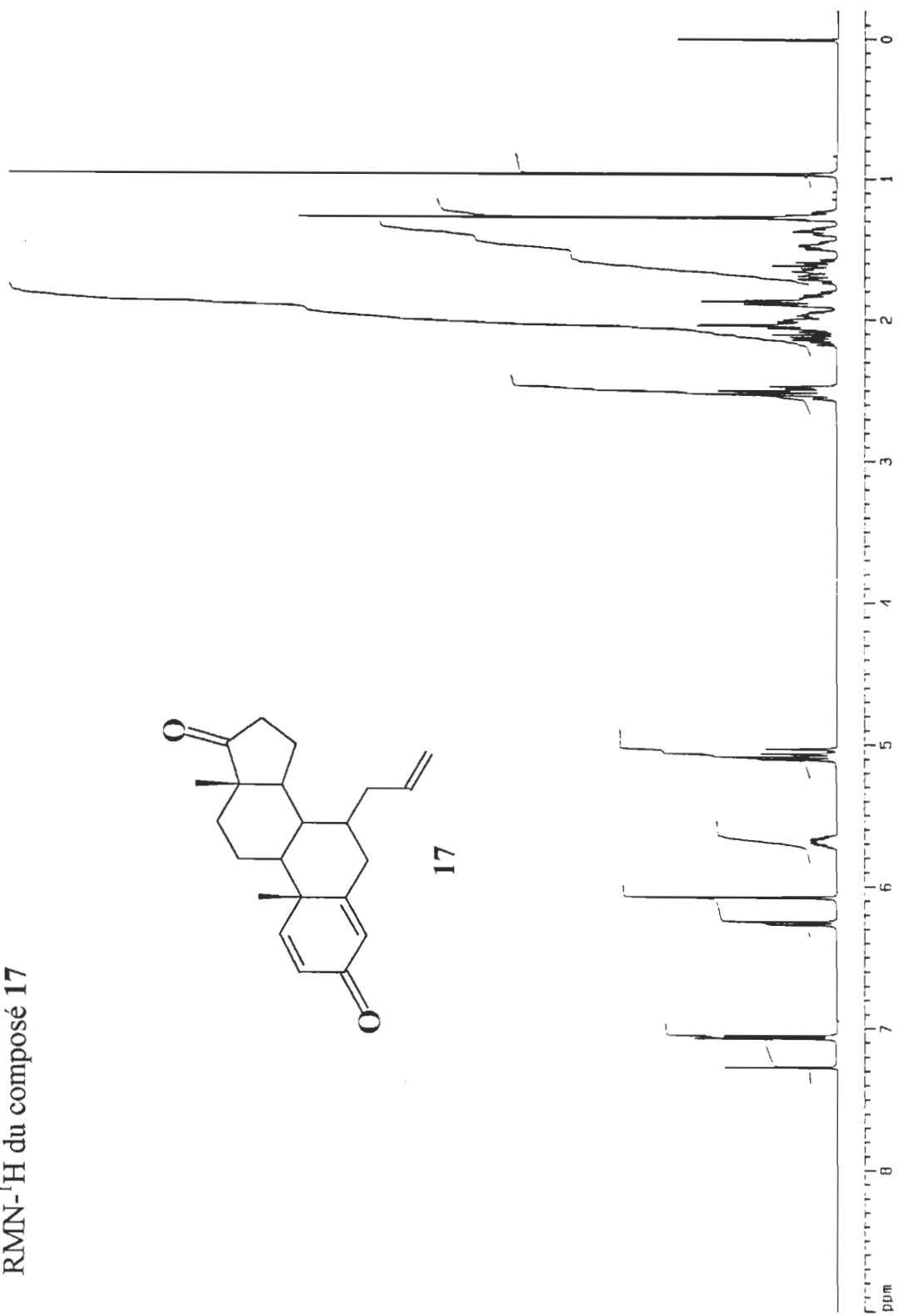
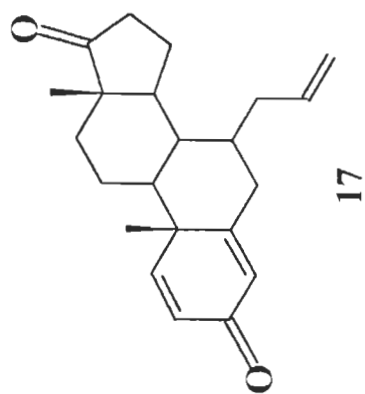
RMN- $^1\text{H}$  du composé **15**



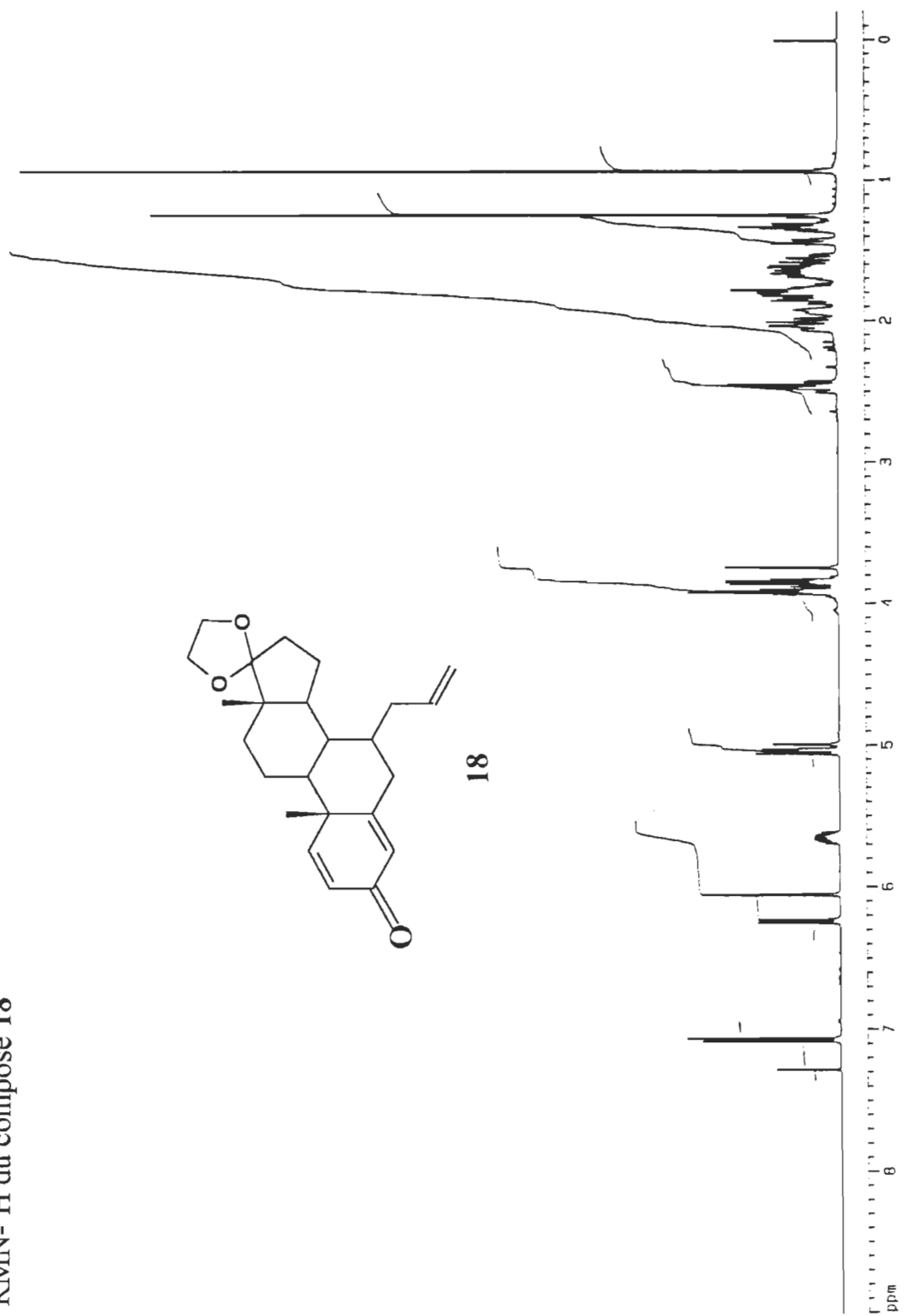


RMN- $^1\text{H}$  du composé 16

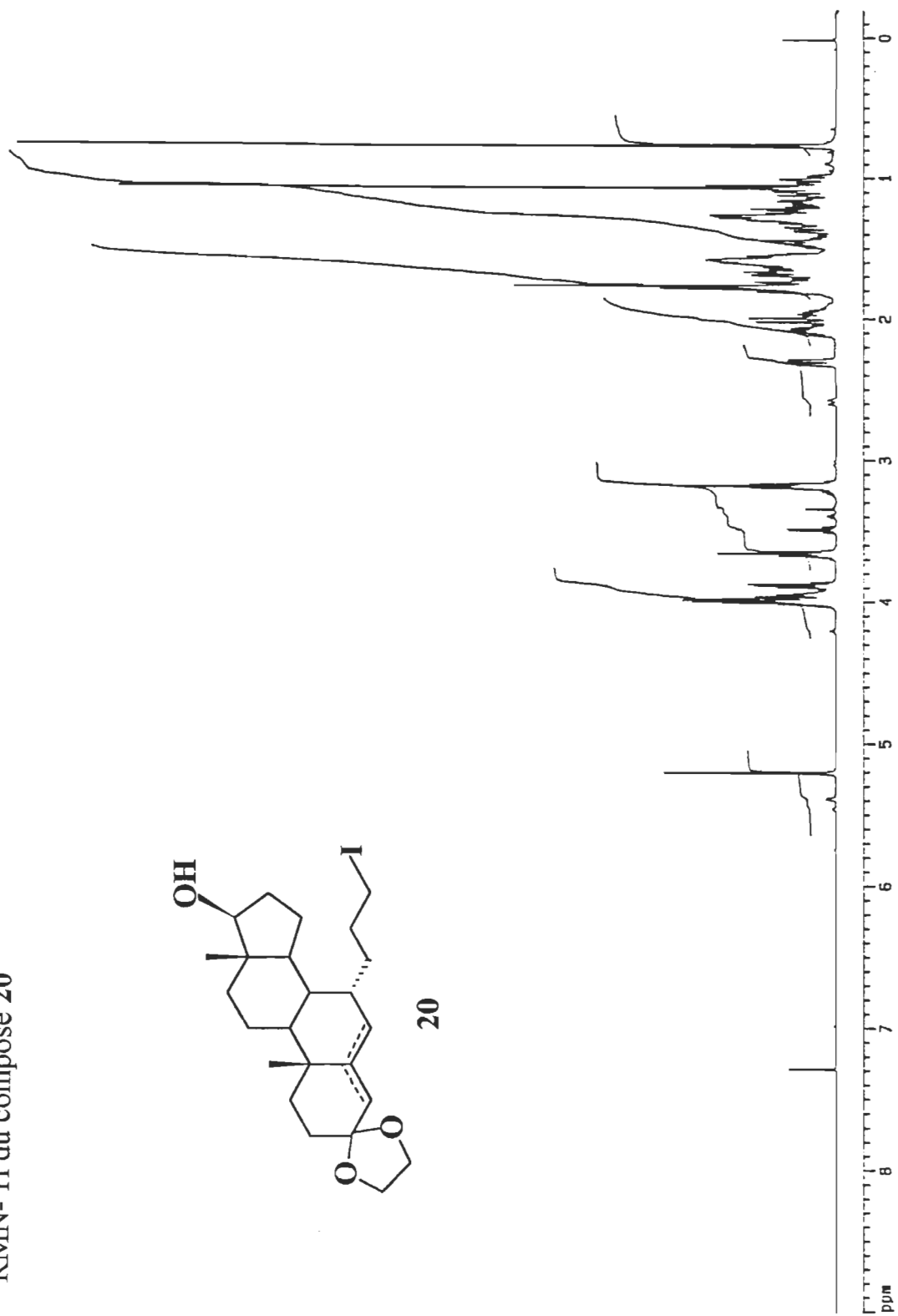
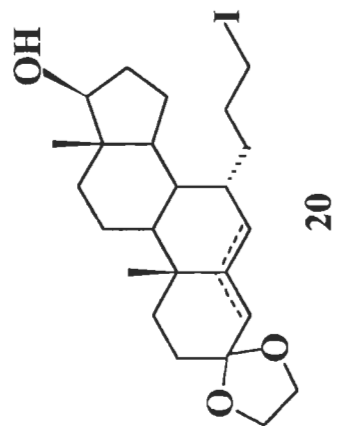
RMN- $^1\text{H}$  du composé **17**



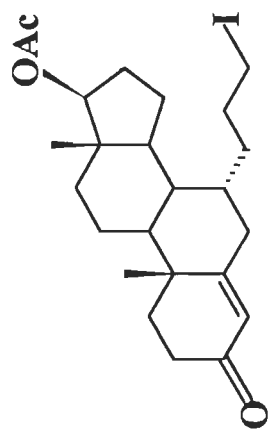
RMN- $^1\text{H}$  du composé **18**



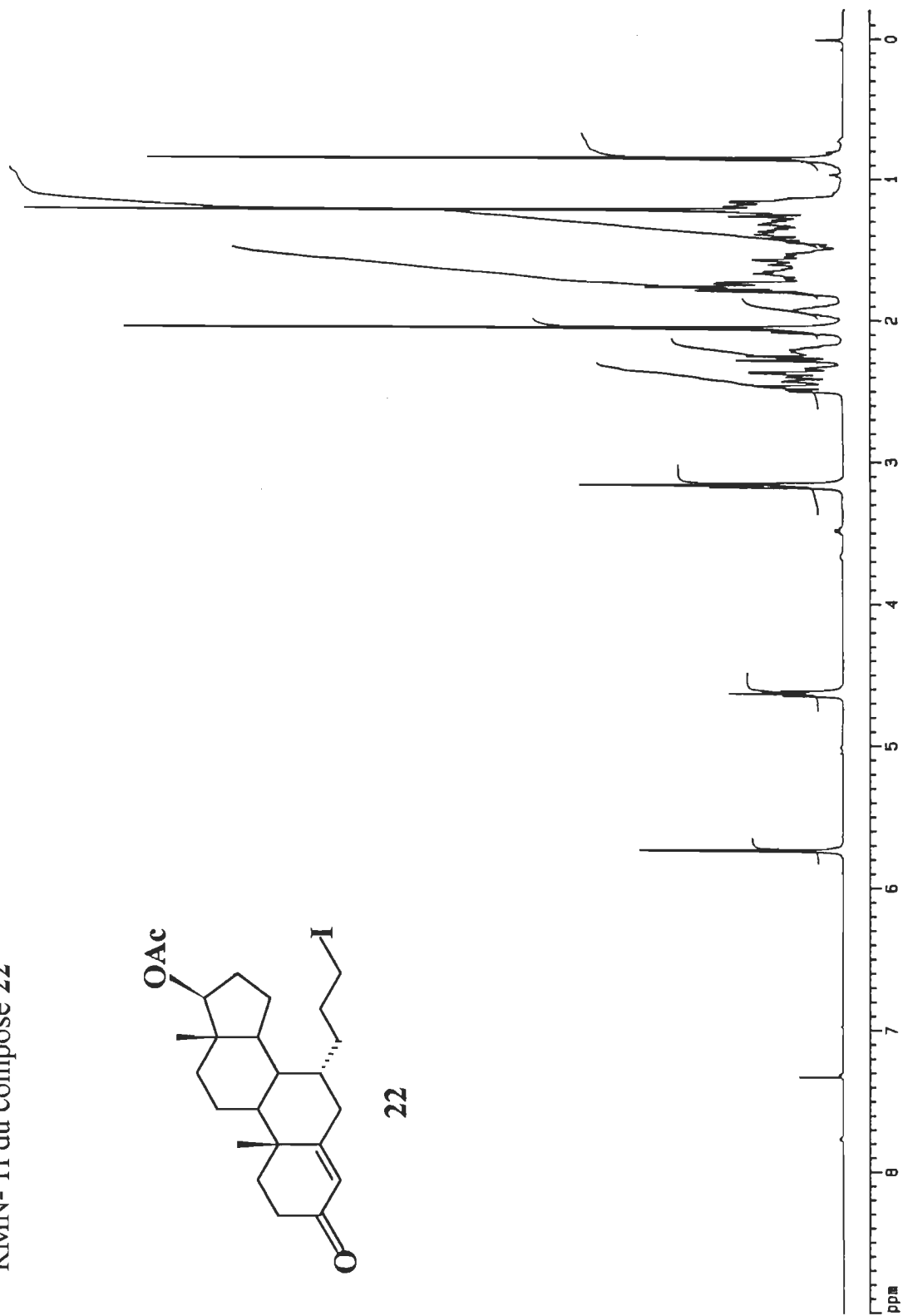
RMN- $^1\text{H}$  du composé 20



RMN-<sup>1</sup>H du composé 22



22

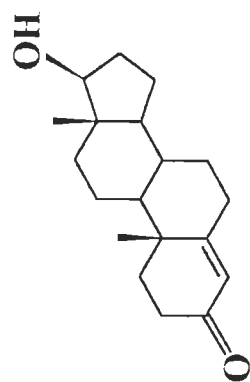


## APPENDICE B

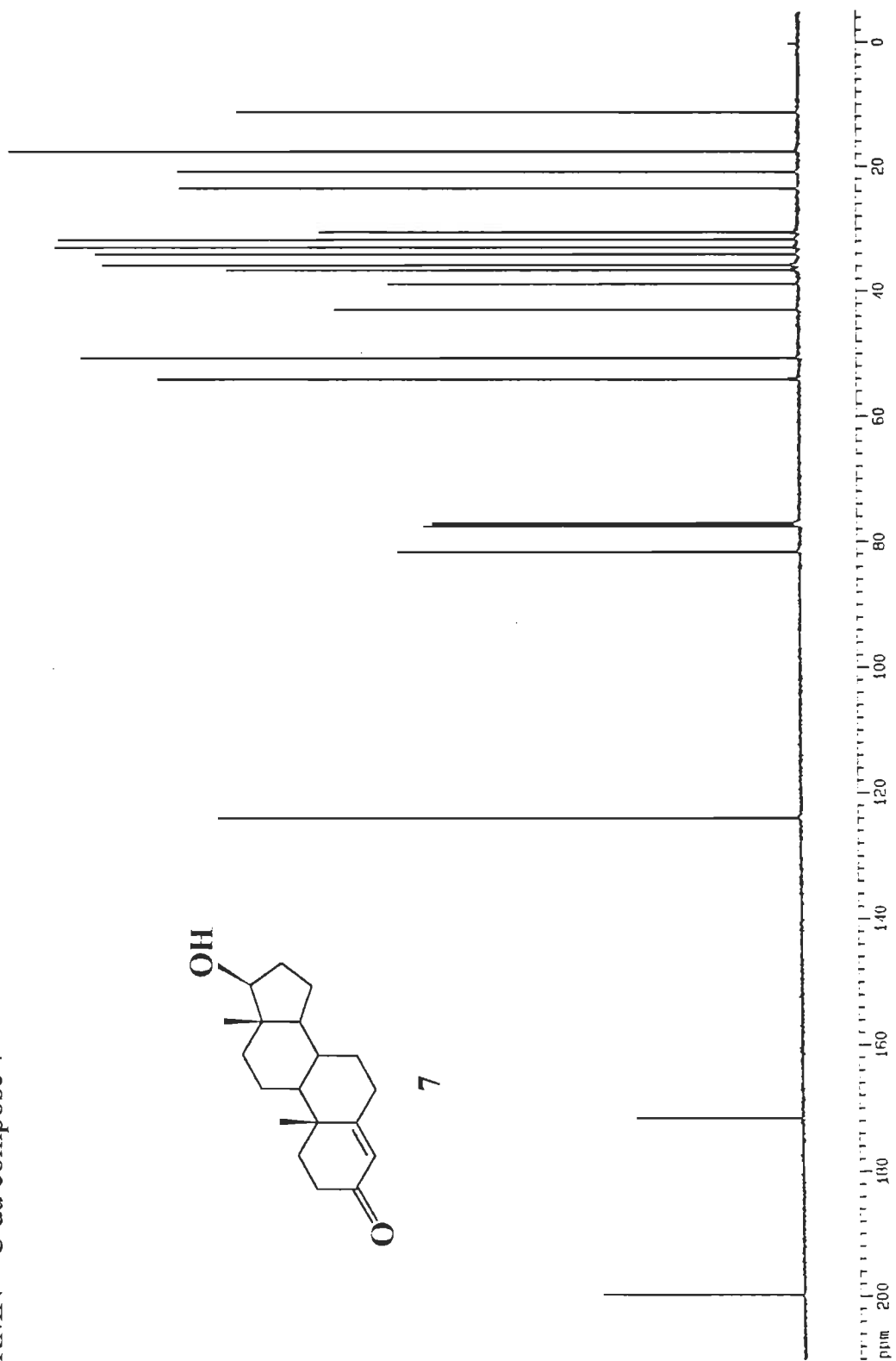
### SPECTRES RMN- $^{13}\text{C}$

Les spectres RMN- $^{13}\text{C}$  sont présentés en ordre numérique selon le numéro d'identification de chaque molécule. Tous les produits analysés ont été solubilisés dans le  $\text{CDCl}_3$ .

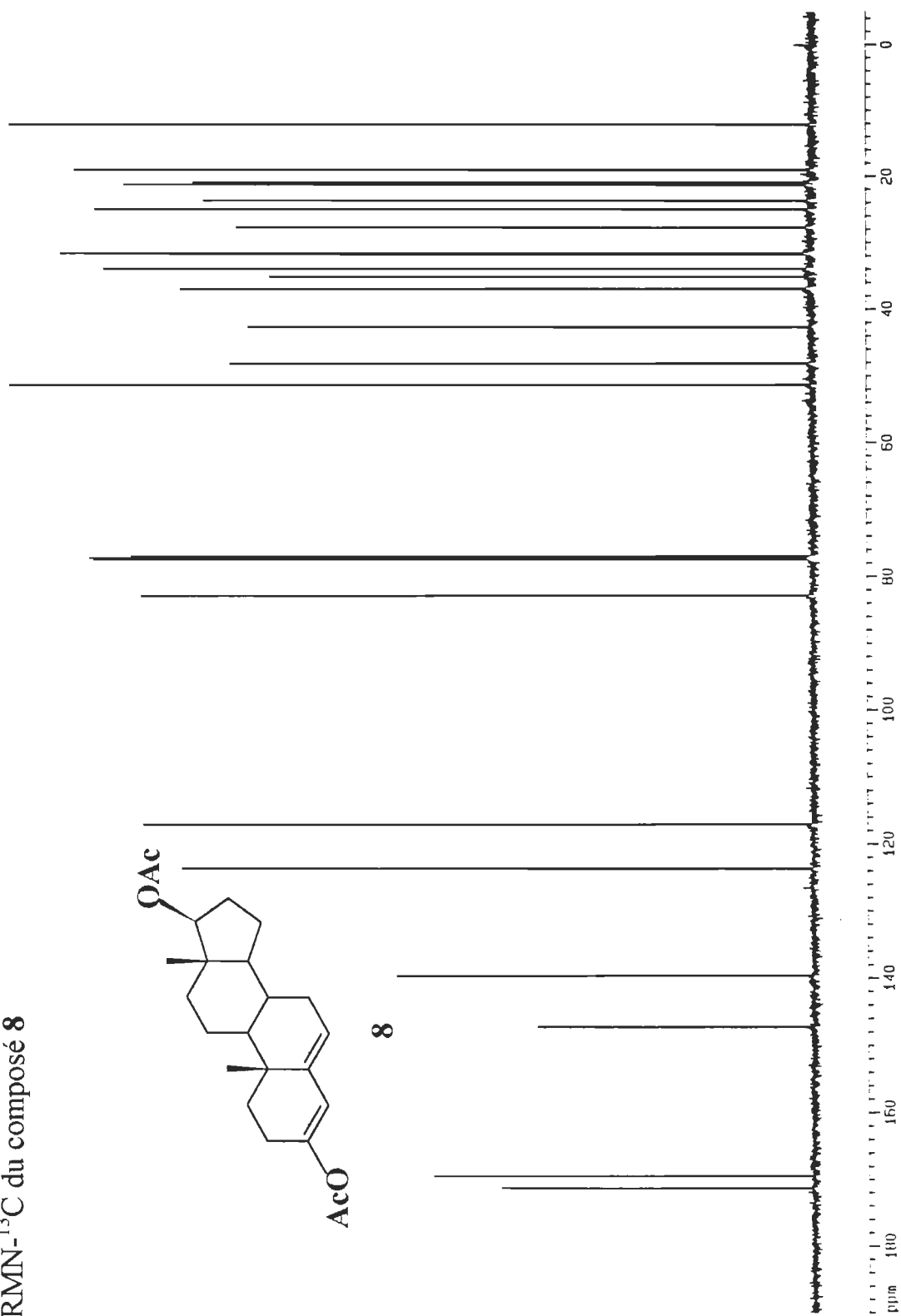
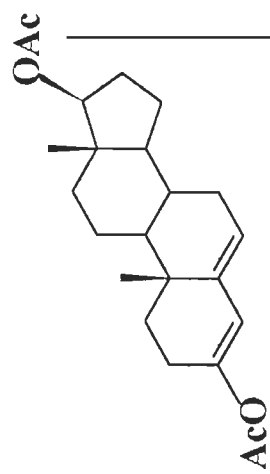
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé 7



7

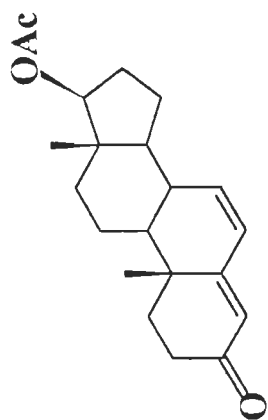


# RMN-<sup>13</sup>C du composé **8**

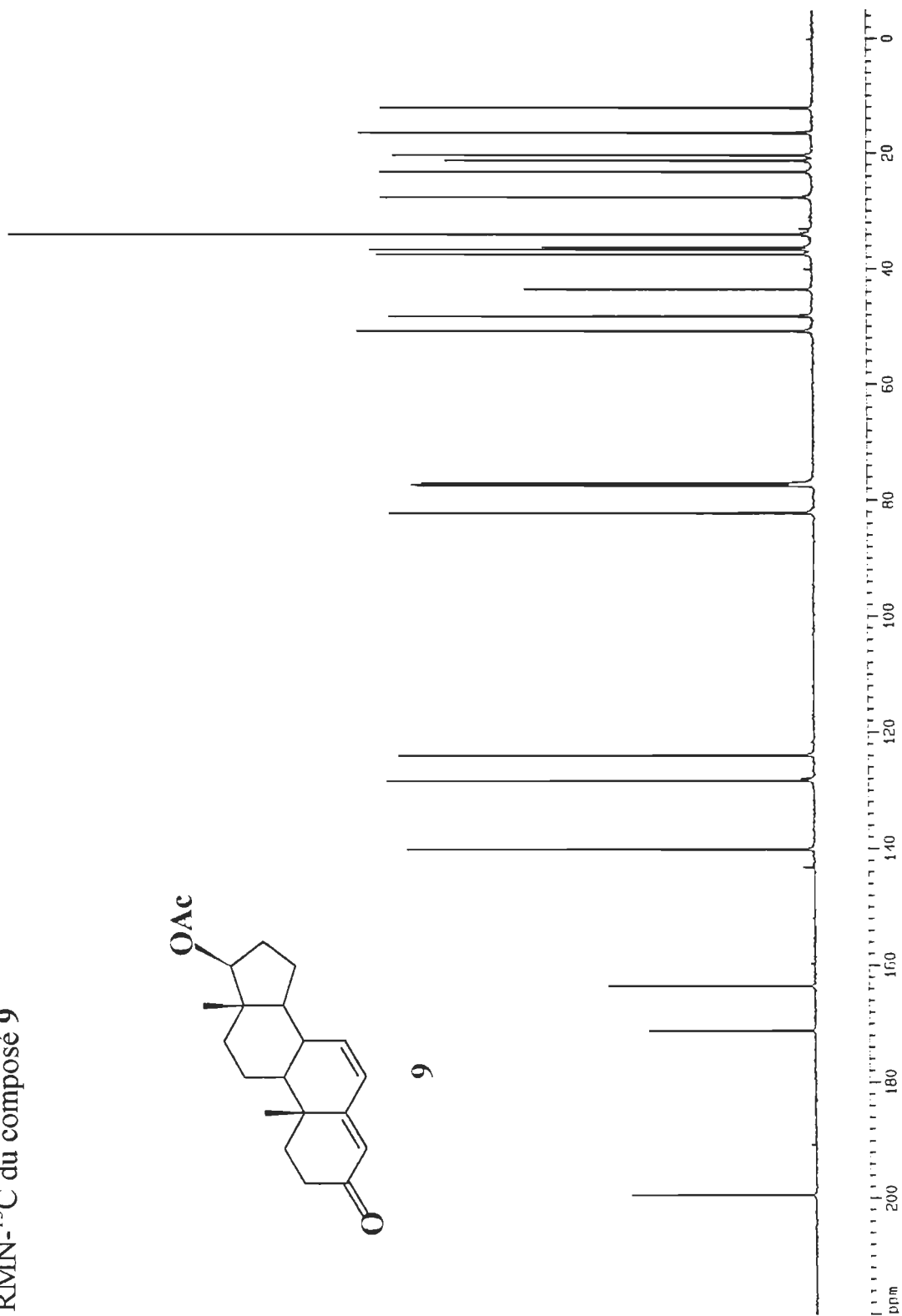




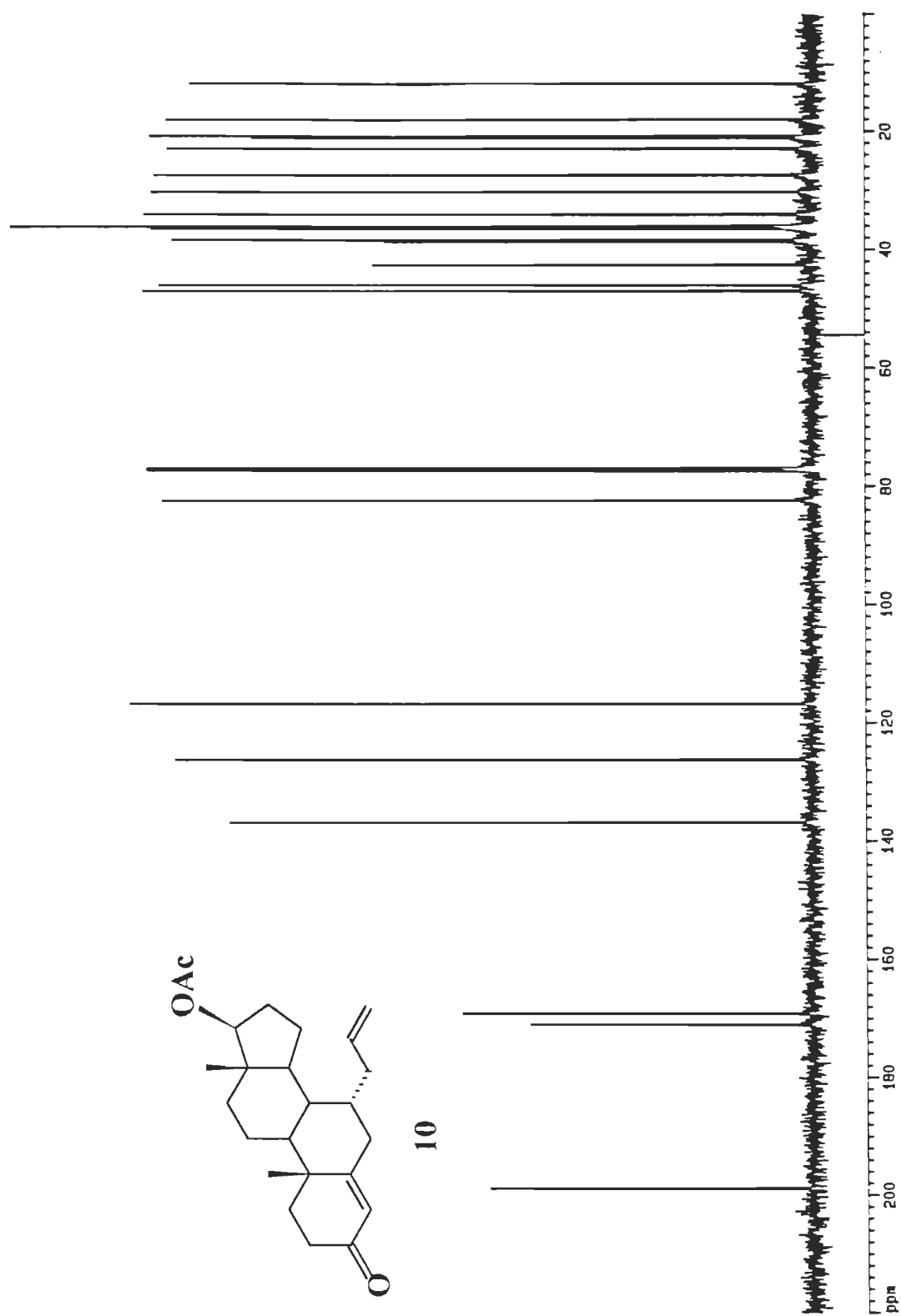
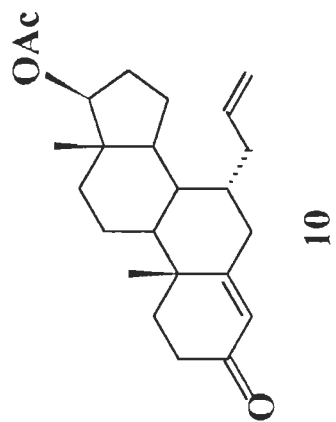
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé 9



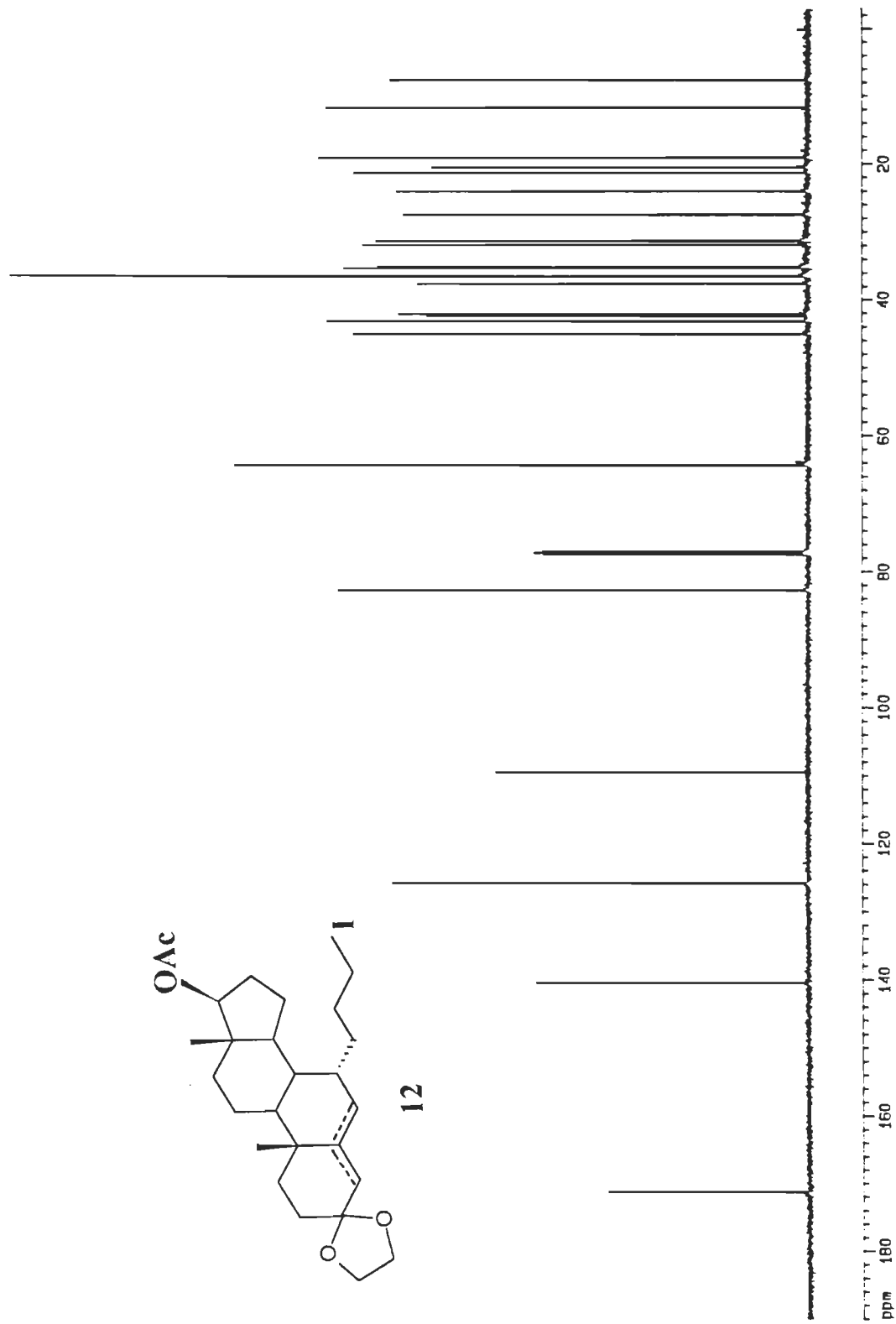
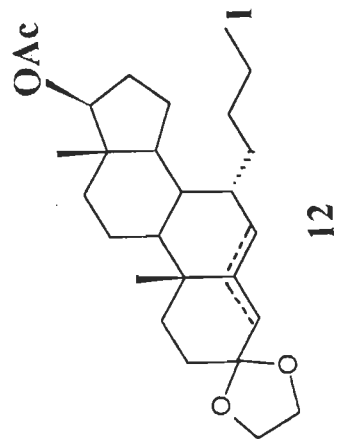
9

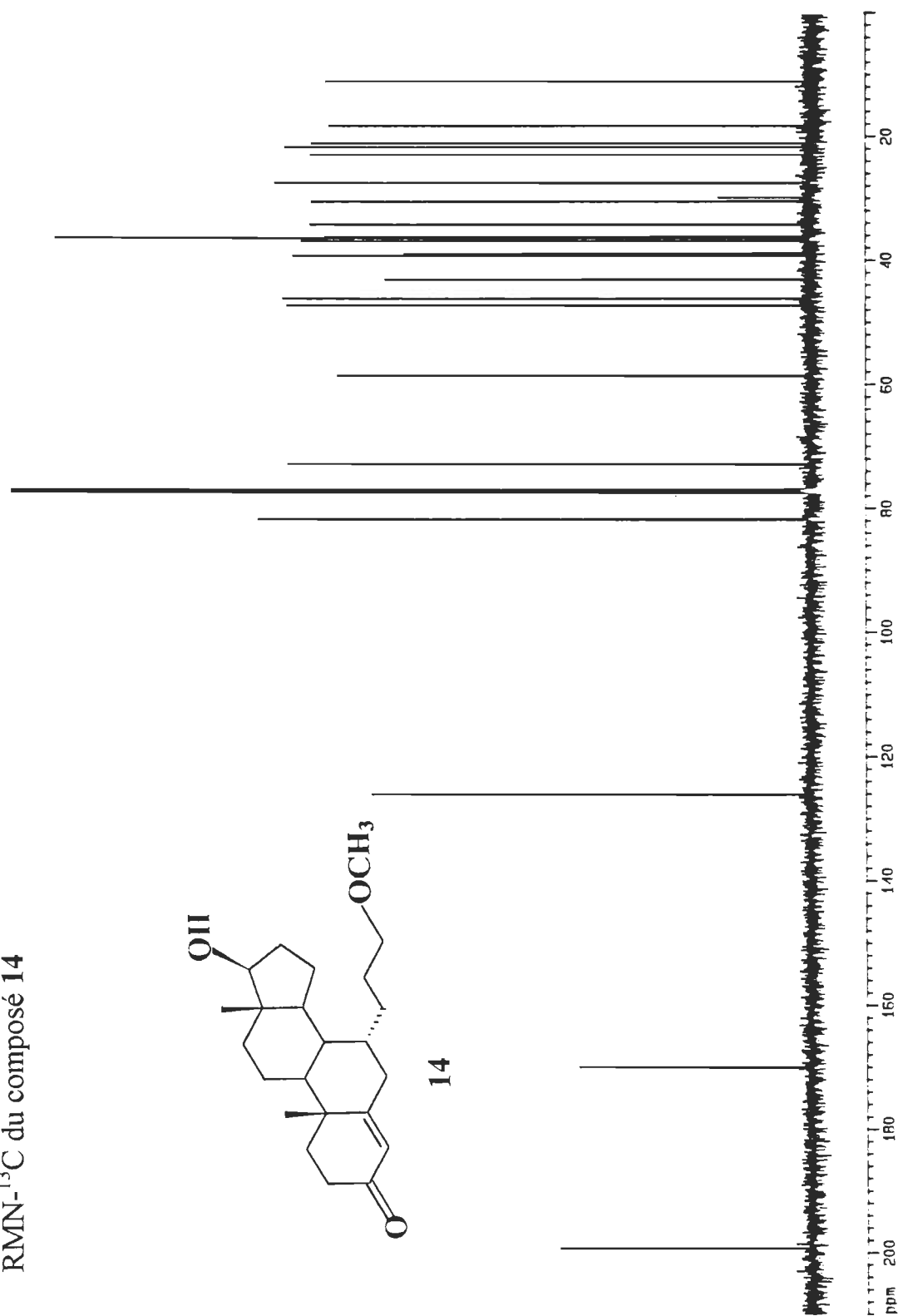
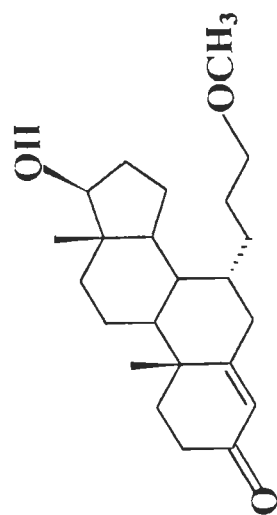


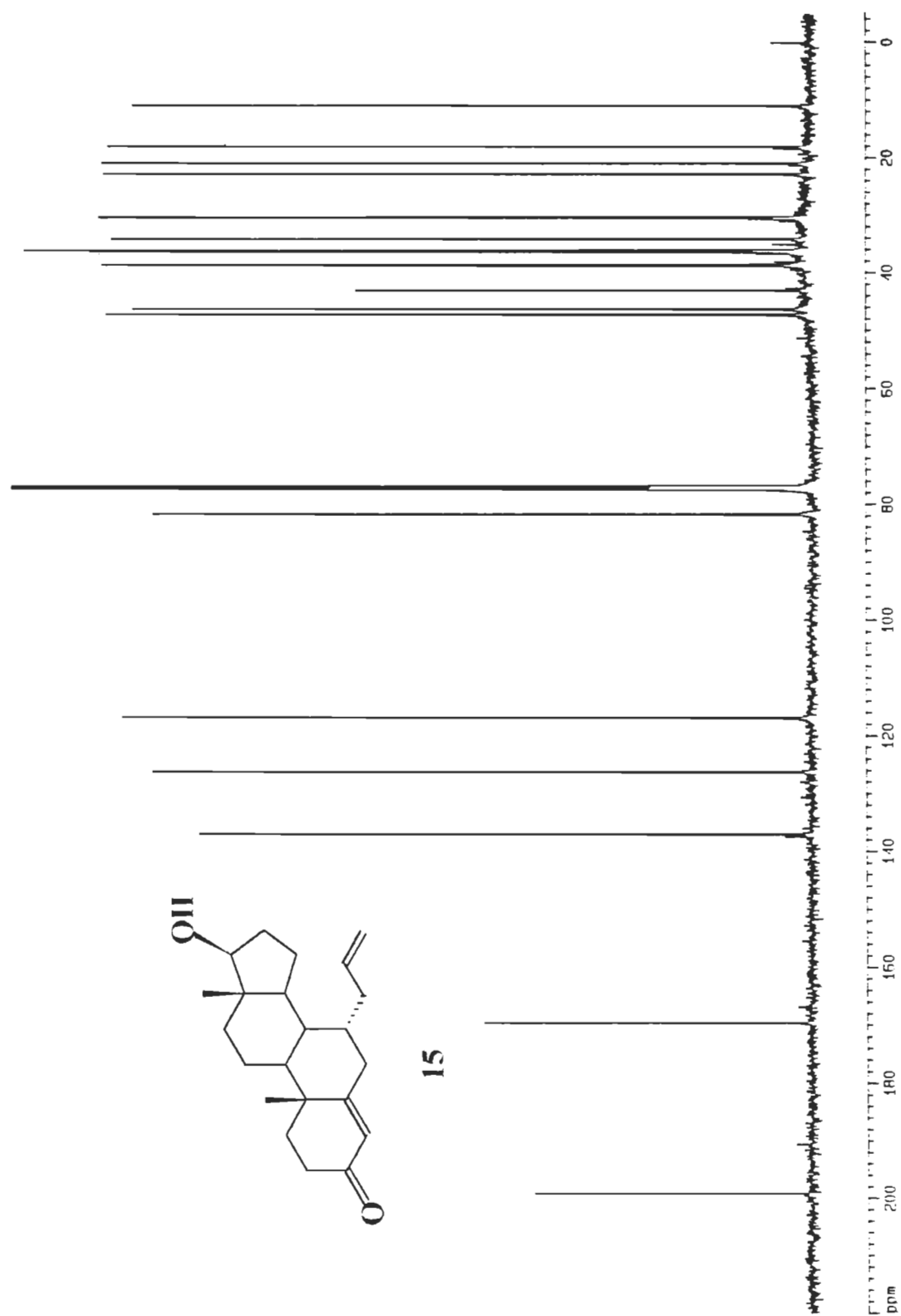
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé 10



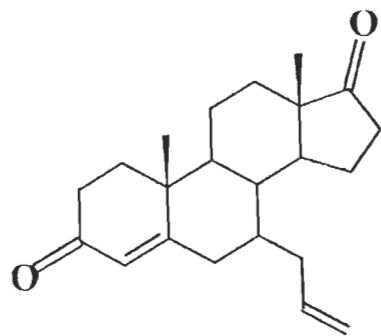
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé 12



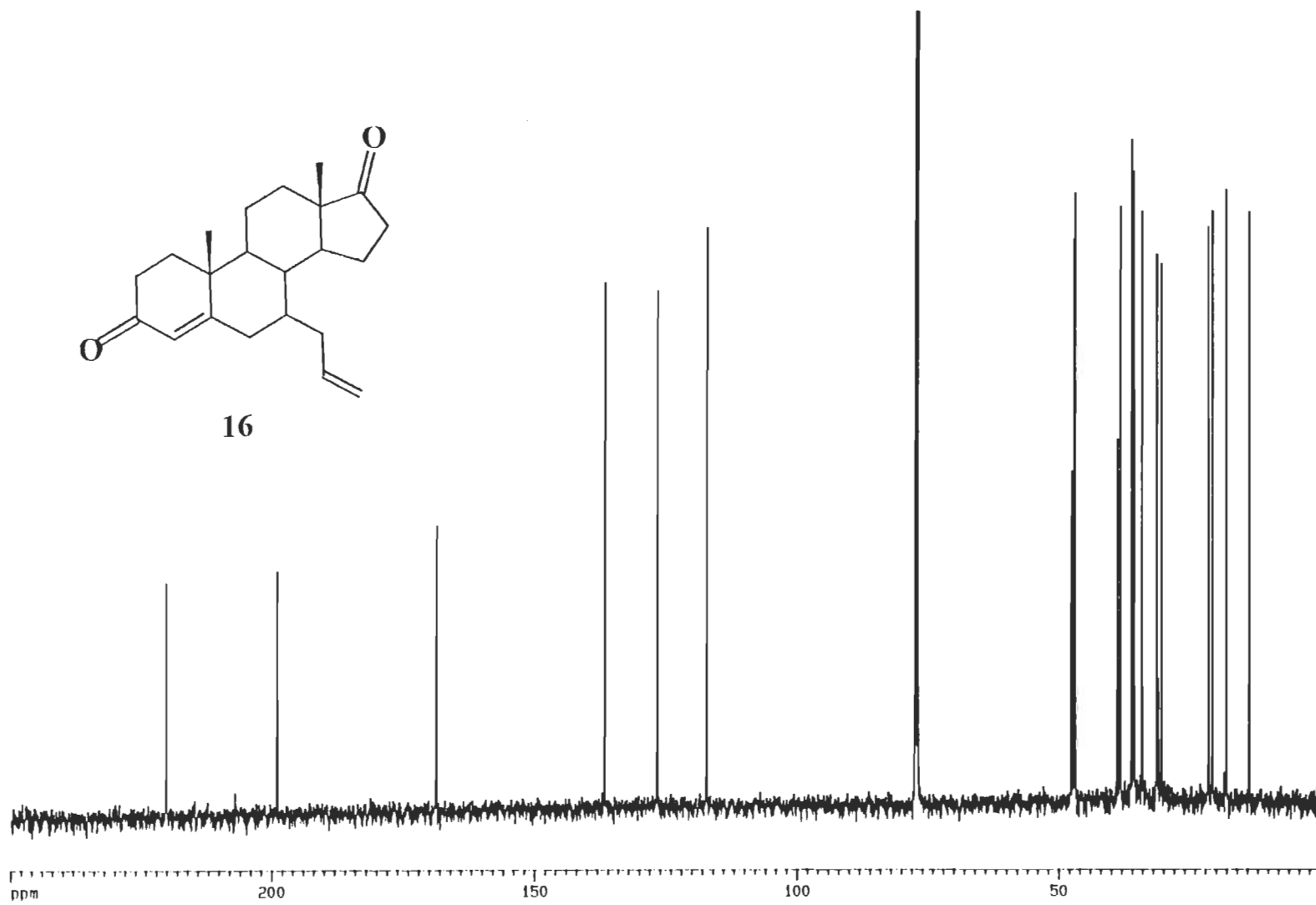
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé **14**

RMN- $^{13}\text{C}$  du composé **15**

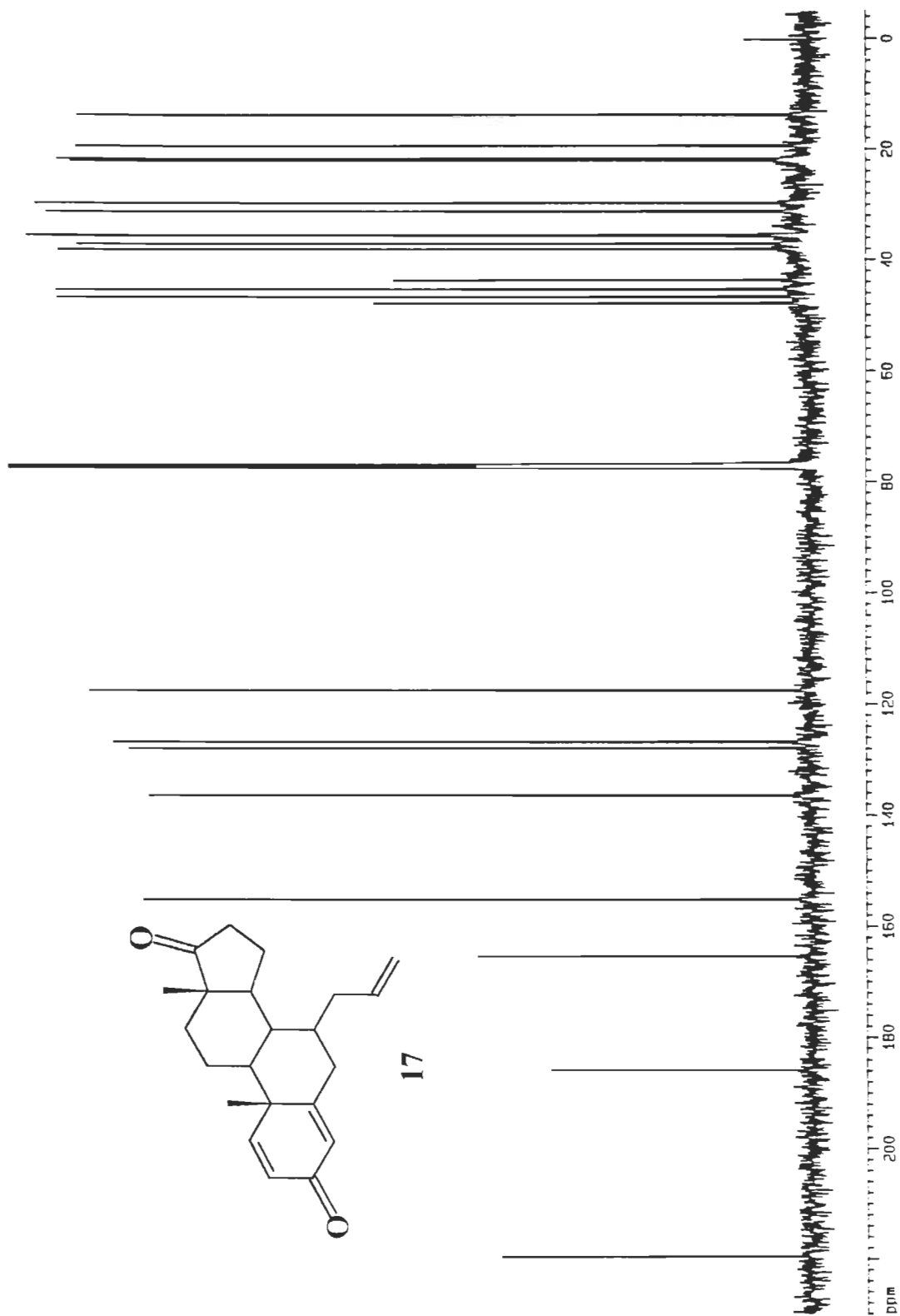
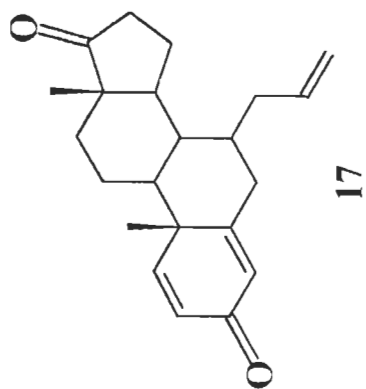
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé **16**



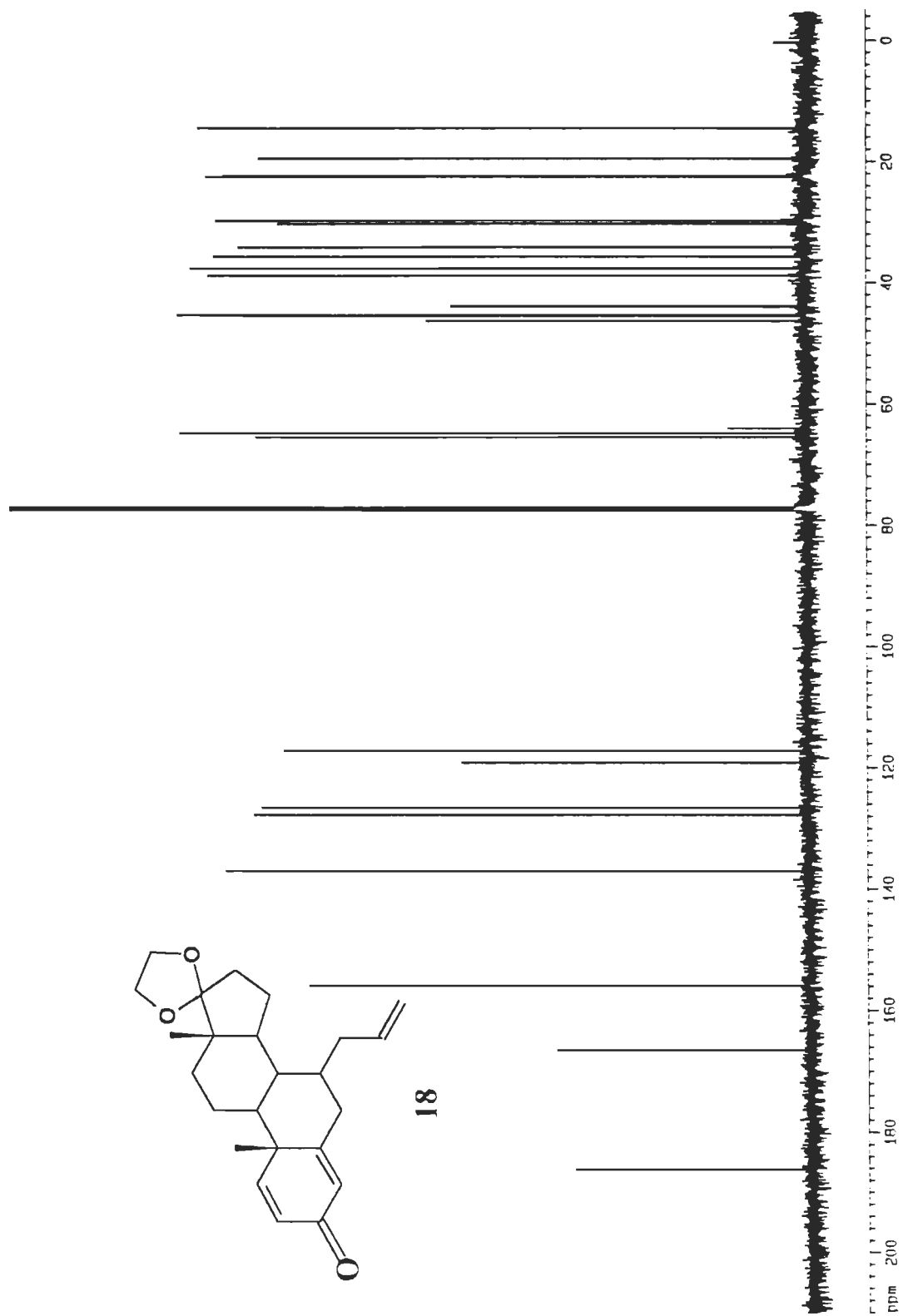
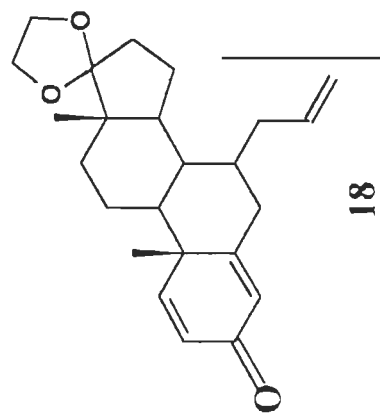
**16**



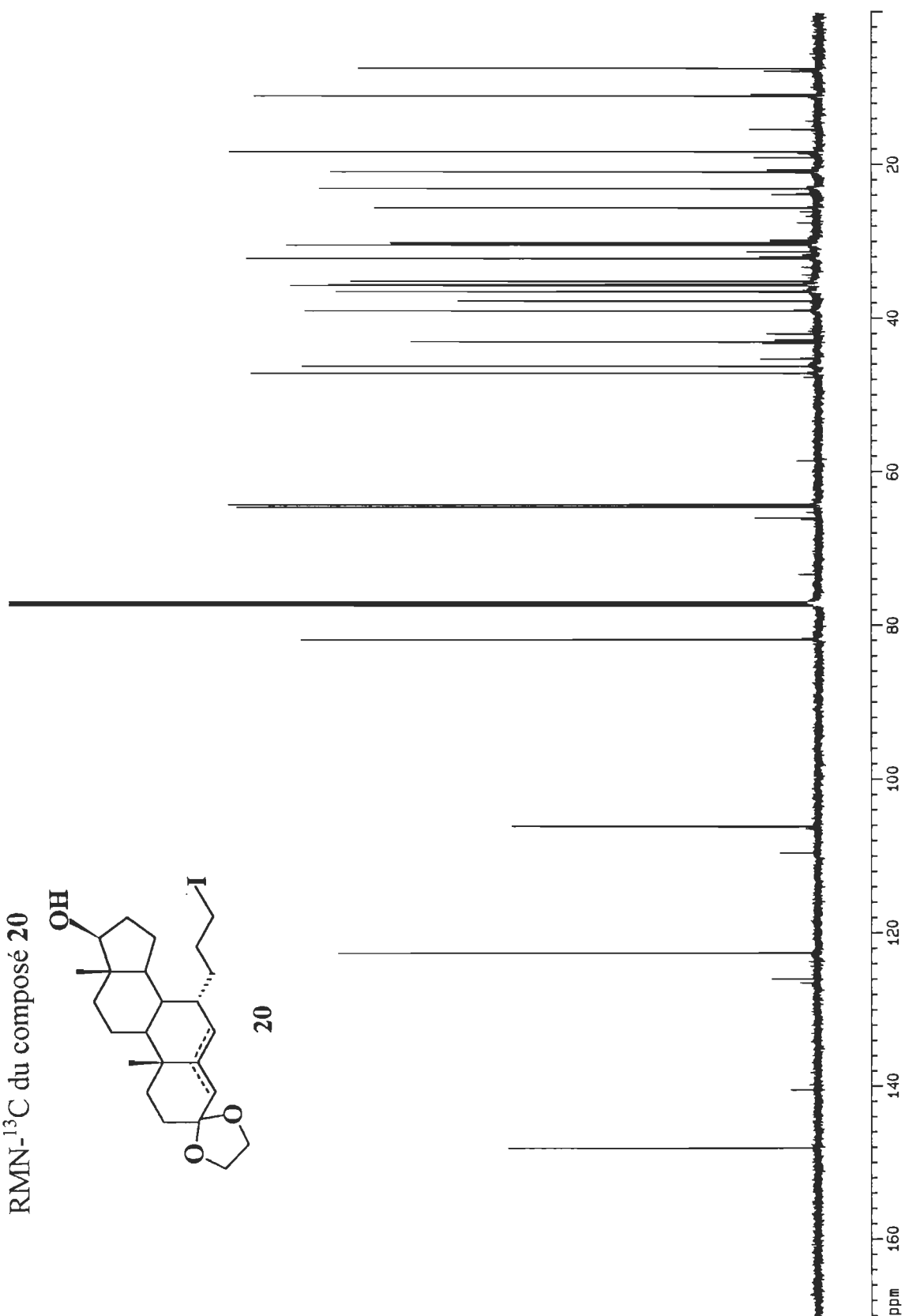
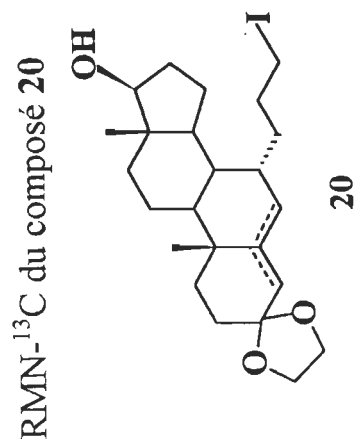
RMN- $^{13}\text{C}$  du composé **17**

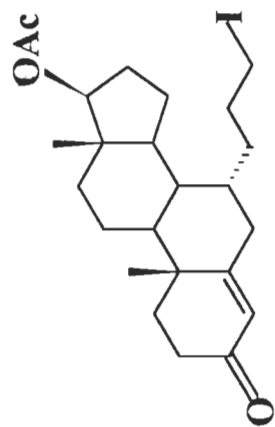
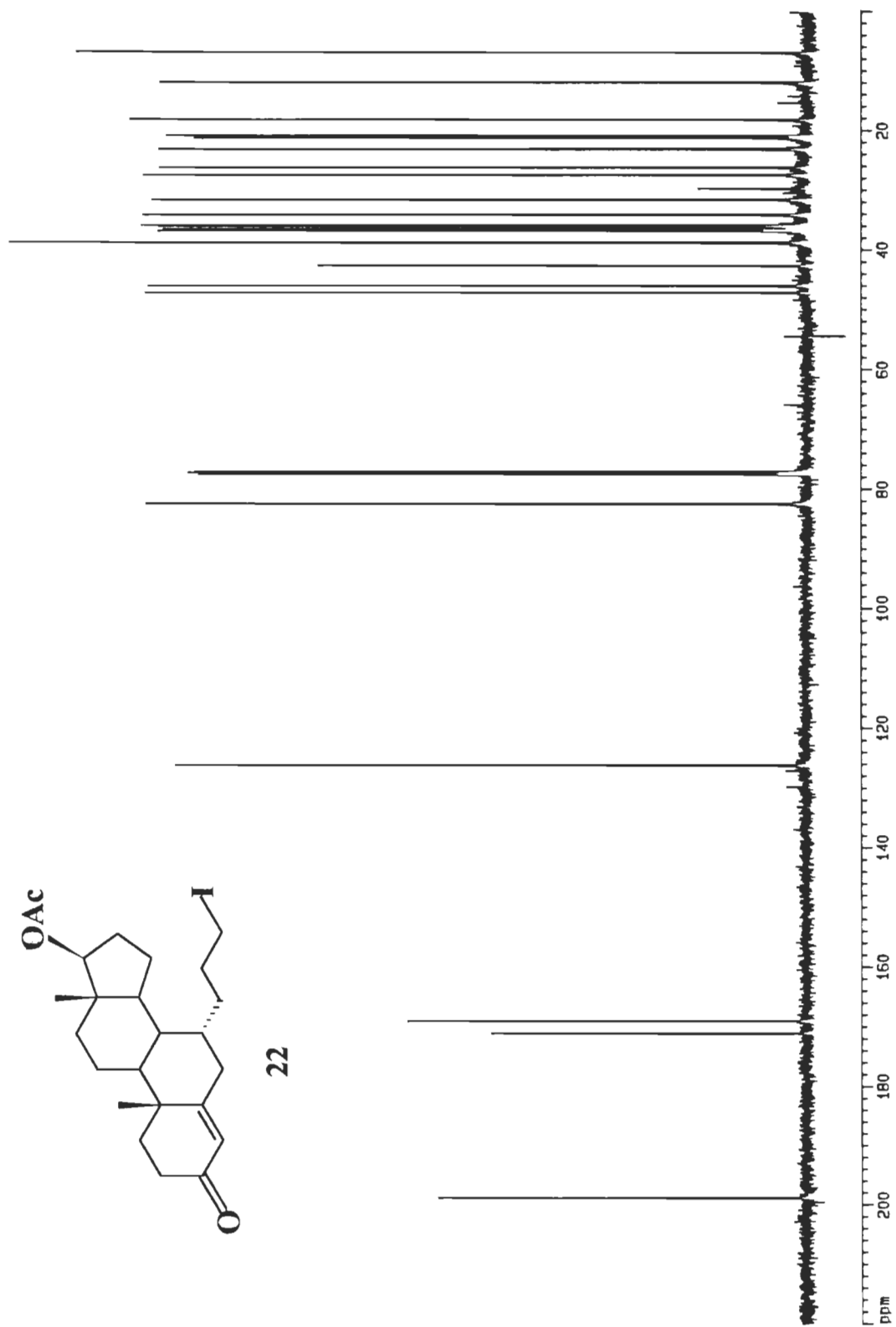


# RMN- $^{13}\text{C}$ du composé **18**







RMN- $^{13}\text{C}$  du composé **22****22**

## RÉFÉRENCES

- Back, T.G., J.R. Proudfoot et C. Djerassi. 1986. «Application of selenosulfonation to marine sterol synthesis. Preparation of 24,28-Dehydroaplysterol, xestosterol and ostreasterol from a common acetylenic intermediate». *Tetrahedron Letters*, vol. 27, no 20, p. 2187-2190.
- Baran, S.J. 1967. «A synthesis of 11 $\beta$ -hydroxyestrone and related 16- and 17-hydroxyestratrienes». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 10, p. 1188-1190.
- Becker, H.D. 1965. «Quinone dehydrogenation. I. The oxidation of monohydric phenols. II. The oxidative dimerization of enols and enolizable ketones». *Journal of Organic Chemistry*, vol. 30, p. 982-994.
- Bergmann, K.E., C.H. Wooge, K.E. Carlson, B.S. Katzenellenbogen et J.A. Katzenellenbogen. 1994. «Bivalent ligands as probes of estrogen receptor action». *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 49, no 2/3, p. 139-152.
- Bernadou, F., D. Mesnard et L. Miginiac. 1979. «Selection of methods for the unequivocal synthesis of branched alkynes. Part 2. Alkynes with two branched groups». *Journal of Chemical Research (S)*, p. 190.
- Bérubé, G. 1986. «Synthèse de la chaîne latérale optiquement active de la vitamine E. Progrès dans l'utilisation de grands cycles appliqués à la synthèse d'alcaloïdes stéroïdes porteur d'oxygène en 9». Thèse de doctorat, Sherbrooke, Université de Sherbrooke, 250p.
- Blumenkopf, T.A. et C.H. Heathcock. 1983. «Stereochemistry of the Sakurai reaction. Addition to cyclohexanones and cycloheptenones». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 105, no 8, p. 2354-2358.

- Borgna, J.L. 1994. «Contribution à l'élucidation du mécanisme d'action antioestrogénique et antitumoral du tamoxifène». *Bulletin du Cancer*, vol. 81, p. 29-37.
- Brandsma, L. 1988. *Preparative acetylenic chemistry*. Amsterdam: Elsevier, 321p.
- Braude, E.A., A.G. Brook et R.P. Linstead. 1954. «Hydrogen transfer. Part IV. The use of quinones of high potential as dehydrogenation reagents». *Journal of the Chemical Society*, p. 3569-3574.
- Bucourt, R., M. Vignau, V. Torelli, H. Richard-Foy, C. Geynet, G. Redeuilh et E.E. Baulieu. 1978. «New biospecific adsorbents for purification of estradiol receptor». *Journal of Biological Chemistry*, vol. 253, no 22, p. 8221-8228.
- Chambon, P., S. Green et N.J. Webster. 1988. «The hormone-binding domains of the estrogen and glucocorticoid receptors contain an inducible transcription activation function». *Cell*, vol. 54, p. 199-207.
- Corey, E.J., H.A. Kirst et J.A. Katzenellenbogen. 1970. «A stereospecific total synthesis of  $\alpha$ -santalol». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 92, p. 6314-6319.
- Corey, E.J. et H.A. Kirst. 1968. «Position-specific alkylation of lithio-1-trimethylsilylpropyne, a useful new route to acetylenes and 1,5-dienes». *Tetrahedron Letters*, no 48, p. 5041-5043.
- Cupis, A., D. Noonan, P. Pirani, A. Ferrera, L. Clerico et R.E. Favoni. 1995. «Comparison between novel steroid-like and conventional nonsteroidal antioestrogens in inhibiting oestradiol- and IGF-I-induced proliferation of human breast cancer-derived cells». *British Journal of Pharmacology*, vol. 116, p. 2391-2400.
- Dauvois, S., R. White et M.G. Parker. 1993. «The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling». *Journal of Cell Science*, vol. 106, p. 1377-1388.

- Dryden, H.L., G.M. Webber et J.J. Wieczorek. 1964. «The reductive aromatization of steroidal dienones. A new method for the preparation of estrone». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 86, p. 742-743.
- Eglinton, G. et A.R. Galbraith. 1959. «Macrocyclic acetylenic compounds. Part I. Cyclotetradeca-1: 3-diyne and related compounds». *Journal of the Chemical Society*, p. 889-896.
- Eglinton, G. et W. McCrae. 1963. «The coupling of acetylenic compounds». *Advance Organic Chemistry*, vol. 4, p. 225-328.
- Fawell, S.E., R. White, S. Hoare, M. Sydenham, M. Page et M.G. Parker. 1990. «Inhibition of estrogen receptor-DNA binding by the “pure” antiestrogen ICI 164,384 appears to be mediated by impaired receptor dimerization». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 87, p. 6883-6887.
- Feuillade, F., E. Calitchi et J.P. LeBourgeois. 1992. *Cancer du sein: facteurs pronostiques et stratégie thérapeutique*. MontPellier: Sauramps médical, 223p.
- Garbay, M. et J.C. Durand. 1985. *Les traitements des cancers du sein*. Paris: Masson, 98p.
- Garcia, M. et H. Rochefort. 1995. «Oestrogènes et cancer du sein: des mécanismes d'action aux applications cliniques». *Annales d'Endocrinologie*, vol. 56, p. 543-545.
- Gentles, M.J., J.B. Moss, H.L. Herzog et E.B. Hershberg. 1958. «The dienol-benzene rearrangement. Some chemistry of 1,4-androstadiene-3,17-dione». *Journal of the American Chemical Society*, vol. 80, p. 3702-3705.
- Hay, A.S. 1962. «Oxidative coupling of acetylenes». *Journal of Organic Chemistry*, vol. 27, p. 3320-3321.

- Holmes, A.B., C.L.D. Jennings-White, A.H. Schulthess, B. Akinde et D.R.M. Walton. 1979. «Selective desylation of Bis(trimethylsilyl)acetylenes». *Journal of the Chemical Society. Chem.Comm.*, p. 840-842.
- Holmes, A.B. et G.E. Jones. 1980. «Synthesis of 4-alkyl-1-trimethylsilylbuta-1,3-diynes». *Tetrahedron Letters*, vol. 21, p. 3111-3112.
- Houdeline, L.M. 1990. «Rôle des hormones dans l'embryogénèse et le développement du sein». Dans *Hormones et sein*, sous la dir. de P. Scali et R. Villet, p. 13-25. Paris: Masson.
- Institut national du cancer du Canada. 1997. *Statistiques Canadiennes sur le cancer 1997*, Toronto.
- Ireland, R.E., M.I. Dawson et C.A. Lipinski. 1970. «The utility of the coupling reaction between propargyl Grignard and allylic halides for the synthesis of acetylenes». *Tetrahedron Letters*, no 26, p. 2247-2250.
- Jordan, V.C. 1994. *Long-term tamoxifen treatment for breast cancer*. Madison: University of Wisconsin Press, 289p.
- Kabalka, G.W. et E.E. Gooch. 1980. «A mild and convenient procedure for conversion of alkenes into alkyl iodides via reaction of iodine monochloride with organoboranes». *Journal of Organic Chemistry*, no 45, p. 3578-3580.
- Kabalka, G.W. et E.E. Gooch. 1981. «Syntheses of organic iodides via reaction of organoboranes with sodium iodide». *Journal of Organic Chemistry*, vol. 46, no 12, p. 2582-2584.
- Kabalka, G.W., K.A.R. Sastry, H.C. Hsu et M.D. Hylarides. 1981. «Facile conversion of alkenes into alkyl bromides via reaction of organoboranes with bromine or bromine chloride ». *Journal of Organic Chemistry*, vol. 46, no 15, p. 3113-3115.

- Krohn, K., K. Kulikowski et G. Leclercq. 1989. «Diethylstilbestol-linked cytotoxic agents: Synthesis and binding affinity for estrogen receptors». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 32, p. 1532-1538.
- Lednicer, D., et L.A. Mitscher. 1977. *Organic chemistry of drug synthesis*. New York: Wiley, vol. 1, 471p.
- Mauvais-Jarvis, P. et P. Touraine. 1994. «Prévention hormonale du cancer du sein : l'heure des hypothèses». *Bulletin du Cancer*, vol. 81, p. 715-719.
- McDonnell, D.P., B. Clevenger, S. Dana, D. Santiso-Mere, M.T. Tzukerman et M.A.G. Gleeson. 1993. «The mechanism of action of steroid hormones: A new twist to an old tale». *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 33, no 12, p. 1165-1172.
- Namer, M., D. Serin et J.M. Ferrero. 1995. «La prévention des cancers du sein par le tamoxifène est-elle possible?». *Bulletin du Cancer*, vol. 82, suppl. 3, p. 155s-167s.
- Nickisch, K. et H. Laurent. 1987. Brevet Allemand. P 36 12 632.2 A1. 1987. «Verfahren zur herstellung von 7 $\alpha$ -Propylsteroiden».
- Nickisch, K. et H. Laurent. 1988. «Stereoselektive synthese von 7 $\alpha$ -allyl- und 7 $\alpha$ -propylsteroiden». *Tetrahedron Letters*, vol. 29, no 13, p. 1533-1536.
- Numazawa, M., M. Oshibe, S. Yamaguchi et M. Tachibana. 1996. «Time-dependent inactivation of aromatase by 6-alkylandrosta-1,4-diene-3,17-diones. Effects of length and configuration of the 6-alkyl group». *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 39, no 5, p. 1033-1038.
- Pardo, R., J-P. Zahra et M. Santelli. 1979. «Conjugate addition of allylsilanes to  $\alpha,\beta$ -enones. Obtention of cyclobutyl derivatives». *Tetrahedron Letters*, no 47, p. 4557-4560.

- Pink, J.J. et V.C. Jordan. 1996. «Models of estrogen receptor regulation by estrogens and antiestrogens in breast cancer cell lines». *Cancer Research*, vol. 56, p. 2321-2330.
- Raphael, R.A. 1955. *Acetylenic compounds in organic syntheses*. London: Butterworths, 219p.
- Rocheftort, H. 1994. «Régulations hormonales des cancers du sein: des lignées cellulaires aux malades». *La Presse Médicale*, vol. 23, no 26, p. 1211-1216.
- Rutledge, T.F. 1959. «Sodium acetylide. Part II: Reactions of sodium acetylide in organic diluents. Preparation of monoalkyl acetylenes». *Journal of Organic Chemistry*, vol. 24, p. 840-842.
- Rutledge, T.F. 1968. *Acetylenic compounds: Preparation and substitution reactions*. New York: Reinhold, 342p.
- Sevin, A., W. Chodkiewicz et P. Cadiot. 1974. «Condensation des halogénures propargyliques et allyliques avec les alcynes vrais en présence de sel cuivreux». *Bulletin de la Société Chimique de France*, no 5-6, p. 913-917.
- Silverstein R.M., G. Clayton Bassler et T.C. Morrill. 1991. *Spectrometric identification of organic compounds*. New York: Wiley, 419p.
- Sladkov, A.M. et Y.P. Kudryavtsev. 1963. «Polyynes». *Russian Chemical Reviews*, vol. 32, no 5, p. 229-243.
- Still, W.C., M. Kahn et A. Mitra. 1978. «Rapid chromatographic technique for preparative separation with moderate resolution». *Journal of Organic Chemistry*, vol. 43, no 14, p. 2923-2925.
- Turner, A.B. et H.J. Ringold. 1967. «Applications of high-potential quinones. Part I. The mechanism of dehydrogenation of steroidal ketones by 2,3-dichloro-5,6-dicyano-benzoquinone». *Journal of the Chemical Society (C)*, p. 1720-1730.
- Viehe, H.G. 1969. *Chemistry of acetylenes*. New York: Dekker, 1298p.



- Wakeling, A.E. et J. Bowler. 1987. «Steroidal pure antioestrogens». *Journal of Endocrinology*, Rapid communications, no 112, R7-R10.
- Wakeling, A.E. et J. Bowler. 1988. «Biology and mode of action of pure antioestrogens». *Journal of Steroid Biochemistry*, vol. 30, no 1-6, p. 141-147.
- Wakeling, A.E., M. Dukes et J. Bowler. 1991. «A potent specific pure antiestrogen with clinical potential». *Cancer Research*, vol. 51, p. 3867- 3873.
- Wakeling, A.E. 1993. «Are breast tumours resistant to tamoxifen also resistant to pure antiestrogens?». *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 47, no 1-6, p. 107-114.
- Wieland, P. et G. Anner. 1967. «Synthese von 7 $\alpha$ -Methylöstron». *Helvetica Chemica Acta*, vol. 50, no 34, p. 289-296.